

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie

(Direktor: Prof. Dr. med. P. Neuhaus)

**Der Einfluss der hydraulischen Impedanz auf die Prognose und lokale
Hämodynamik femoro-infrainguinaler Rekonstruktionen**

Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia legendi

für das Fach Chirurgie

an der

Charité, Campus Virchow-Klinikum

der Humboldt-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Dr. med. Michael Heise

Berlin 2003

Datum des öffentlich wissenschaftlichen Vortrags: 18. März 2004

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Jens Allenberg, Heidelberg
 2. Prof. Dr. med. Wilhelm Sandmann, Düsseldorf

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	4
I.1.	Die hydraulische Impedanz.....	7
I.2.	Einfluss von Prostaglandin E ₁ auf die hydraulische Impedanz	11
I.3.	Korrelation von Angiographie und hydraulischer Impedanz.....	11
I.4.	Der Einfluss der Impedanz auf die lokale Hämodynamik cruraler Anastomosen	13
I.5.	Fragestellungen	16
II.	Material und Methoden	18
II.1.	Methodenteil 1, Intraoperative Messung der hydraulischen Impedanz.....	18
II.1.1.	Die extrakorporale Bypassflow-Messung	18
II.1.2.	Die Berechnung der hydraulischen Impedanz	20
II.1.3.	Klinische Studiendaten	25
II.1.4.	Die Bewertung des angiographischen Abstromwiderstandes.....	26
II.1.5.	Statistik.....	27
II.2.	Methodenteil 2, Particle Image Velocimetry (PIV)	28
II.2.1.	Herstellung der Anastomosenmodelle.....	28
II.2.2.	Modellkreislauf	30
II.2.3.	Particle Image Velocimetry (PIV).....	31

III.	Ergebnisse	37
III.1.	Impedanzmessung - nativ	37
III.1.1.	Primäre und sekundäre Offenheitsraten	40
III.1.2.	Offenheitsraten femoro-poplitealer Bypässe in Abhängigkeit vom Wellenwiderstand.....	41
III.1.3.	Offenheitsraten femoro-cruraler Bypässe in Abhängigkeit vom Wellenwiderstand.....	43
III.2.	Impedanzmessung - nach Prostaglandinapplikation	45
III.2.1.	Offenheitsraten femoro-poplitealer und -cruraler Bypässe in Abhängigkeit von der Prostaglandinreaktion.....	48
III.3.	Korrelation von präoperativer Angiographie und hydraulischer Impedanz	50
III.4.	Ergebnisse der Particle Image Velocimetry	52
III.4.1.	Taylor-Patch-Anastomose	52
III.4.2.	Miller-Cuff-Anastomose.....	56
III.4.3.	Femoro-crurale Patch-Prothese (FCPP).....	58
IV.	Diskussion	61
	Zusammenfassung.....	83
	Literaturverzeichnis	86
	Abkürzungsverzeichnis	104
	Danksagung	105

I. Einleitung

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) stellt eine häufige Erkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität dar. Neuere Querschnittstudien zeigen, dass bis zu 7% der 45 bis 74-jährigen Patienten eine asymptomatische PAVK (Knöchel-Arm-Index $< 0,9$) aufweisen (1). Bei der Gruppe der über 70-Jährigen und bei Vorliegen von zusätzlichen Risikofaktoren sind es sogar 29% aller untersuchten Patienten (2, 3). Die klassische Claudicatio intermittens als symptomatische Form ist hierbei lediglich bei 5% der über 60-jährigen Patienten zu finden (4).

Der bevorzugte Befall der unteren Extremitäten führt durch die zu erwartenden Amputationen im Langzeitverlauf zu einer bedeutenden Invalidisierung der Patienten (5, 6).

Neben den konservativen und interventionellen Therapiestrategien der leichteren Stadien, hat heute die chirurgische Therapie einen besonderen Stellenwert in der Behandlung der fortgeschrittenen PAVK (7).

Die Geschichte der chirurgischen Behandlung von chronischen Gefäßverschlüssen begann in der Mitte des letzten Jahrhunderts, nachdem nahezu zeitgleich Cid Dos Santos (1946) und Jean Kunlin (1948) ihre Methoden zur Rekonstruktion von Gefäßverschlüssen im femoro-poplitealen Bereich publiziert und die Grundlage der modernen Gefäßchirurgie geschaffen haben (8, 9). Während Dos Santos versuchte, die Verschlüsse über eine lokale Thrombendarteriektomie zu behandeln, so war für Kunlin die Überbrückung des Verschlusses (fr. „pontage“, Bypass) das Konzept der Wahl. Er griff damit ein Konzept von Ernst Jeger auf, der bereits 1913 eine Bypassanlage im Tierexperiment propagierte (10).

Beide Methoden haben sich in den folgenden Jahren weiterentwickelt. Während das ursprüngliche Prinzip der Thrombendarteriektomie jedoch heute im Wesentlichen auf die Chirurgie der Karotisgabel beschränkt ist, so werden längerstreckige femoro-distale Verschlüsse mit autologem oder alloplastischem Material überbrückt.

Der bereits von Kunlin eingesetzte autologe Venenbypass, welcher heute entweder als reversed-vein oder in-situ Graft Anwendung findet, hat sich aufgrund seiner guten Langzeitprognose als goldener Standard für den femoro-poplitealen und cruralen Abschnitt etabliert. Voraussetzung für die Realisierung eines venösen Bypasses ist jedoch das Vor-

handensein einer geeigneten Vena saphena magna. Diese kann entweder im Rahmen von Varizenoperationen entfernt worden sein, varikös verändert, anlagemäßig zu dünn oder zu verzweigt sein. Darüber hinaus wird sie regelmäßig für aorto-coronare Bypassanlagen verwendet.

Wenn die V. saphena nicht als Bypassgefäß zur Verfügung steht, muss man zum Beinerhalt auf alloplastisches Material zurückgreifen. In der Vergangenheit sind aus diesem Grund verschiedene Materialien als Alternativen zur Vene eingesetzt worden. Einer der Pioniere auf dem Feld der Erforschung von alloplastischen Materialien zum Gefässersatz war Alexis Carrel, der schon 1906 versuchte, Arterien mit Hilfe von Röhren aus Glas und Aluminium zu ersetzen (11). Erst in den 50er Jahren des vergangenen Jahrhunderts jedoch gelang auch der klinische Einsatz von künstlichen Gefässen (12). Nachdem zunächst Vinyon-N Prothesen verwendet wurden, kamen später Nylon- und gewebte Teflon-Prothesen auf den Markt. Heute werden für den Ersatz der thorakalen und abdominellen Aorta sowie der Beckenarterien in der Regel Polyethylenterephthalat-Prothesen (Dacron®) verwendet, während im Bereich der peripheren Arterien primär Polytetrafluoroethylen-Prothesen (PTFE) eingesetzt werden.

Die moderne gefässchirurgische Therapie der PAVK vom Oberschenkel- und Unterschenkeltyp beinhaltet in erster Linie Bypassanlagen zum supragenualen Anteil der A. poplitea (P_1 -Segment) bei Verschlüssen der A. femoralis superficialis, sowie zum infragenualen Segment der A. poplitea (P_3 -Segment) bei zusätzlichem Verschluss des P_1 -Abschnittes. Bei Verschlüssen der Aa. tibiales wird die Anlage von cruralen Bypässen erforderlich, welche aufgrund des Lumens der Anschlussgefäße jedoch eine technische Herausforderung darstellen und darüber hinaus mit hohen Verschlussraten verbunden sind (13).

In einer Reihe von Vergleichsstudien konnte gezeigt werden, dass für das P_1 -Segment keine deutlichen Unterschiede in den Offenheitsraten von PTFE- und Venenbypässen vorlagen (14-17). Für das infragenuale Segment der A. poplitea und für die cruralen Gefäße bestanden jedoch deutliche Unterschiede zwischen PTFE und Vene. Gerade im Langzeitverlauf wiesen die Venenbypässe eine signifikant bessere Offenheit auf (13, 14). Während die primären und sekundären Offenheitsraten für Venenbypässe in den meisten Studien über 70%

lagen, so wurden für crurale PTFE-Bypässe lediglich Raten zwischen 10% und 34% nach drei Jahren ermittelt.

Die Vorteile der Vene ergeben sich aus der verminderten Thrombogenität im Vergleich zu den künstlichen Materialien sowie der geringeren Charakteristischen Impedanz wie auch dem selteneren Auftreten von Intimahyperplasien im Bereich der Anastomosen (14, 18, 19). Neben dem verwendeten Bypassmaterial (PTFE, Vene) ist die chirurgisch-technische Problematik der Bypassanlage selbst sowie der hohe Strömungswiderstand der cruralen Ausstrombahn von entscheidender Bedeutung für den Erfolg der Bypassoperation (20, 21). Durch den zeitlichen Progress der Erkrankung, welche auch durch Einhaltung einer Diät, konsequente Nikotinabstinenz, Diabeteseinstellung und weitere medikamentöse Therapien nicht aufzuhalten ist, ändern sich darüber hinaus im postoperativen Langzeitverlauf die peripheren Anschlußverhältnisse der Bypässe erheblich. Infolge zunehmender Stenosierung der cruralen Gefäße kommt es zu einer Verringerung des gesamten Strömungsquerschnittes, welcher auch durch Ausbildung von Kollateralen nicht vollständig kompensiert werden kann. Hieraus resultiert eine kontinuierlich fortschreitende Erhöhung des peripheren Strömungswiderstandes und der hydraulischen Impedanz (Wellenwiderstand).

Um die Abflussverhältnisse der peripheren Bypässe zu untersuchen und um die individuelle Prognose abschätzen zu können, existieren eine Reihe von Methoden, von denen sich in erster Linie die intraoperativen Messverfahren des peripheren Widerstandes etabliert haben. Die perioperative Messung des peripheren Strömungswiderstandes wurde von Ascer eingeführt und von mehreren Arbeitsgruppen übernommen (22-25). Hierbei wurde der lineare Strömungswiderstand in Anlehnung an das Ohmsche Gesetz als Quotient von Druck und Flussrate durch Injektion von Kochsalzlösung oder Blut in die Arterie ermittelt, wobei in der Regel die Perfusionsflussrate konstant gehalten und der resultierende Druck im Gefäß gemessen wurde. Einige Autoren verwendeten auch eine druckkonstante Injektion mit Messung der resultierenden Flussraten (26). Es zeigte sich jedoch, dass der intraoperativ gemessene lineare Strömungswiderstand in der Mehrzahl der Studien nicht mit der Offenheitsrate der peripheren Bypässe korrelierte, so dass die Entwicklung einer zuverlässigeren Messmethode zur Prognosebestimmung von peripheren Bypässen erforderlich wurde (22, 23, 27, 28).

Der prinzipielle Nachteil der genannten Methoden besteht darin, dass lediglich der lineare, nicht-pulsatile Anteil des Strömungswiderstandes erfasst werden kann. Bei den genannten Untersuchungen wurde daher der pulsatile Anteil des Strömungswiderstandes, die sogenannte hydraulische Impedanz (Wellenwiderstand) mit den Phasenbeziehungen zwischen Druck- und Flusskurven völlig außer Acht gelassen.

I.1. Die hydraulische Impedanz

Durch die Arbeiten von McDonald und Womersley wurde das Konzept der hydraulischen Impedanz in die Physiologie des Kreislaufes eingeführt (29, 30). Die ersten Untersuchungen zur Impedanz des femoralen Gefäßabschnittes stammten von Randall und Stacy, welche ihre Messungen an Hunden durchführten und bereits die pharmakologischen Auswirkungen auf die Impedanzparameter untersuchten (31).

Der Begriff der Impedanz stammt aus der Elektrotechnik, in welcher hiermit der Widerstand in Wechselstromkreisen beschrieben wird. Davon zu unterscheiden ist der lineare Widerstand, welcher durch das Ohmsche Gesetz festgelegt wird. Bei der Gefäßimpedanz handelt es sich um die Betrachtung des pulsatischen Strömungswiderstandes, welcher zusätzlich zum linearen, stetigen Strömungswiderstand, die besonderen Aspekte der pulsatischen Blutströmung berücksichtigt. In einer quasi idealen pulsatischen Zirkulation finden sich in der Form identische und zeitlich kongruente Druck- und Flusskurven (Abb.1). Durch distale Wellenreflexionen, die an Gefäßaufteilungen und vor allem am Übergang in das Kapillarnetz entstehen und die eine Funktion der Compliance sind, kommt es neben individuellen Formänderungen in erster Linie zu einer zeitlichen Verschiebung zwischen den Druck- und

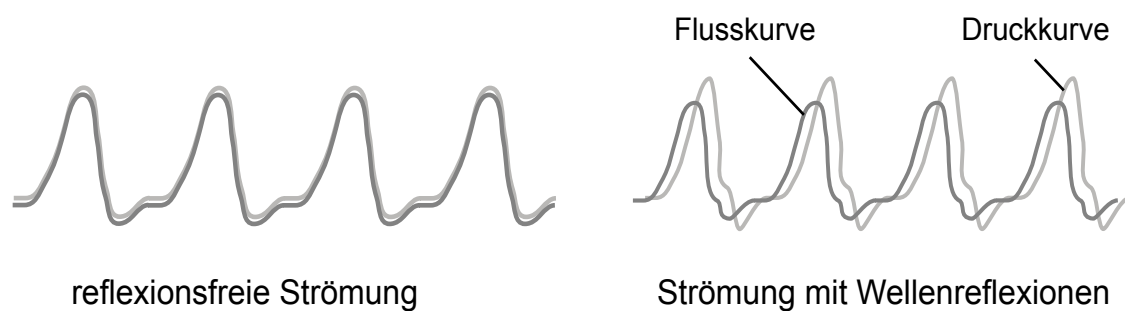


Abb. 1. In einer Strömung mit vorhandenen Wellenreflexionen von distal kommt es zu Formveränderungen und Phasenverschiebungen.

Flusskurven (32). In der peripheren arteriellen Zirkulation verläuft daher die Flusskurve üblicherweise vor der Druckkurve. Der größte Nachteil bei der klinischen Umsetzung des Konzeptes der hydraulischen Impedanz war jedoch die Tatsache, dass eine hydraulische Impedanzmessung bisher nicht in-vivo verfügbar war.

Die ersten Versuche einer klinischen Anwendung stammten von Cave (33). Er berechnete die Input-Impedanz (linearer Widerstand) nach einer Fourier-Analyse der Druck- und Flusskurven von 25 Venenbypässen und fand statistische Unterschiede zwischen der mittleren Impedanz der A. femoralis communis und offenen/verschlossenen Bypässen. Butler versuchte ebenfalls, die Input-Impedanz auf Höhe der A. femoralis communis vor Anlage von Prothesenbypässen zu messen (34). Da sie jedoch ausschließlich vor der durchzuführenden Bypassanlage gemessen hat, konnte sie keine Aussagen über die Prognose der Bypässe machen. Weitere Versuche, neben dem linearen Strömungswiderstand auch Aussagen über die pulsatile Widerstandskomponente zu treffen, erfolgten aufgrund der beschriebenen technischen Problematik nicht. Da die zeitliche Verschiebung zwischen Druck- und Flusskurve im Vordergrund steht, ist es erforderlich, die Kurven an derselben Stelle in der Zirkulation zu messen. Erst durch die Anwendung der extrakorporalen Bypassflow-Methode (EBF), welche an der Charité entwickelt wurde, können sowohl Druck als auch Fluss simultan an einer Position gemessen und die Impedanzen aus den gewonnenen Kurven berechnet werden (35).

Das Konzept der hydraulischen Impedanz umfasst im Wesentlichen drei Parameter, welche nach Anwendung einer Fourier-Transformation aus den Druck- und Flusskurven berechnet werden. Neben der Input-Impedanz, die dem linearen peripheren Widerstand entspricht, werden die Charakteristische Impedanz und die Phasenverschiebung der beiden Kurven unterschieden (18, 32).

Um die unregelmäßig geformten Druck- und Flusskurven mathematisch zu beschreiben, ist eine Fourier-Transformation der Kurven erforderlich, um die gemessenen Signale in ihre sinusoidalen Komponenten zu zerlegen (36). Die Fast-Fourier-Analyse (FFT) erlaubt die Beschreibung jedes unregelmäßig geformten Signals mit Hilfe von mehreren Sinuswellen. Jede Sinusschwingung lässt sich durch ihre Frequenz und ihre Amplitude (Modulus) cha-

arakterisieren. Durch Addition von Sinuswellen mit unterschiedlicher Frequenz und Amplitude kann jedes unregelmäßige Signal modelliert werden (inverse FFT). Die ganzzahligen Multiplen der Grundfrequenz (Herzfrequenz) des untersuchten Signals heißen Harmonische.

Nach der Fourier-Theorie entspricht der erste Modulus dem Mittelwert des gemessenen Signals. Daher ist der Quotient des ersten Druck- und Flussmodulus, der sogenannte Input-Impedanzwert, mit dem linearen Strömungswiderstand identisch, welcher in Anlehnung an das Ohmsche Gesetz, nach Bildung des Quotienten aus Druck- und Flussmittelwert, gebildet wird. Die Höhe dieses linearen Widerstandswertes ist in erster Linie abhängig vom Reflexionskoeffizienten der peripheren Strömung und ein Maß für den Basis-Strömungswiderstand (37).

Durch die Bildung des Mittelwertes der höheren Moduli lässt sich die Höhe der Charakteristischen Impedanz (Z_0) abschätzen, welche von den elastischen Eigenschaften der runoff-Gefäße abhängt. Taylor hat den Begriff der Z_0 eingeführt, um die theoretische Impedanz eines Gefäßes in Abwesenheit von Wellenreflexionen zu beschreiben (38, 39). Da diese Bedingungen jedoch in vivo nicht erfüllt werden, ist die Z_0 nicht direkt messbar und muss aus den Impedanzmoduli geschätzt werden. Die Charakteristische Impedanz ist direkt proportional abhängig vom elastischen Modul der Arterie und umgekehrt proportional zum Gefäßdurchmesser. Je steifer die Arterie und/oder je kleiner das Lumen, desto höher ist die Charakteristische Impedanz (36).

Den dritten wichtigen Parameter des Impedanzkonzeptes stellt die sogenannte Phasenverschiebung zwischen Druck- und Flusskurve dar. Bei Sinusschwingungen, welche mit gleicher Frequenz aber zeitlich versetzt voneinander verlaufen, wird dieser Abstand als Phasenverschiebung charakterisiert. Da man die Sinusschwingungen auch als räumliche kreisförmige Bewegung auffassen kann, umfasst eine vollständige Schwingung einen Winkelkreis von 360° . Bei der Bestimmung der Phasenverschiebung wird ermittelt, bei welchem Winkel sich die Fluss-Sinuswelle der ersten Harmonischen befindet, wenn die korrespondierende Druck-Sinuswelle bei 0° angelangt ist. Da die Werte der Phasenwinkel der höheren Harmonischen aufgrund des geringen Betrages mathematisch fehleranfällig sind und der Wert der

0. Harmonischen immer 0 ist, wurde für die vorgelegte Arbeit lediglich der Wert der ersten Harmonischen zugrunde gelegt. Hierbei handelt es sich um die Phasenverschiebung zwischen den beiden Basis-Sinuswellen, welche das Grundgerüst der Fluss- und Druckkurven bilden. Da die Flusskurve in der peripheren Zirkulation vor der Druckkurve verläuft, liegt der Normalwert des ersten Phasenwinkels im Bereich zwischen -5 und -10° .

Die Arbeitsgruppe von O'Rourke untersuchte in einer tierexperimentellen Arbeit an einem Hundemodell, ob sich durch pharmakologische Beeinflussung des Gefäßwiderstandes charakteristische Veränderungen im Verhalten der Phasenwinkel hervorrufen ließen (40). Hierzu induzierten sie Vasokonstriktionen durch Applikation von Noradrenalin und Vasodilatationen durch Gabe von Acetylcholin. Während die Phasenwinkel der ersten Harmonischen bei Zunahme des Widerstandes durch Vasokonstriktion noch negativer wurden, so stiegen sie nach Induktion einer Vasodilatation an. Daher geht man davon aus, dass der erste Phasenwinkel den pulsatilen Grundwiderstand der Strömung am besten charakterisiert (32).

Im ersten Teil der vorgelegten Untersuchung wird die erste klinische Messung der hydraulischen Impedanz unter Verwendung der extrakorporalen Bypassflow-Methode beschrieben. Dabei stand die Frage im Vordergrund, ob die zusätzliche Erfassung der hydraulischen Impedanz Vorteile gegenüber der Messung des linearen peripheren Strömungswiderstandes aufweist. Insbesondere hinsichtlich der Vorhersagbarkeit der Langzeitprognose von femoropoplitealen und cruralen Bypässen könnten Unterschiede vorhanden sein, die sich aus der zusätzlichen Betrachtung des pulsatilen Strömungswiderstandes ergeben. Die Ergebnisse wurden 1999 im Journal of Vascular Surgery veröffentlicht.

Weiterhin erlaubt die Anwendung des EBF-Verfahrens erstmals die Messung des selektiven distalen Abstromwiderstandes mit Erfassung der individuellen ante- und retrograden Flussraten. Hierbei ist es von besonderem Interesse, in welchem Verhältnis die selektiven Ausströme zum Gesamtfluss beitragen. Dieses ist nicht nur für die Konstruktion von End-zu-Seit-Anastomosen, sondern auch für in-vitro-Untersuchungen von Bedeutung, bei denen Strömungsmuster innerhalb von Anastomosen analysiert werden.

I.2. Der Einfluss von Prostaglandin E₁ auf die hydraulische Impedanz

Bereits in den ersten tierexperimentellen Arbeiten zur Gefäßimpedanz wurde versucht, den Einfluss von vasoaktiven Medikamenten auf die Parameter der hydraulischen Impedanz zu untersuchen (31). Zur konservativen Behandlung der fortgeschrittenen Stadien der PAVK wird vielfach Prostavasin® (Alprostadil, PGE₁) zur Vasodilatation eingesetzt (41-43). Auch peri- und postoperativ bei peripheren Rekonstruktionen wird häufig Prostavasin appliziert, um den peripheren Widerstand zu senken (44). Die PGE₁-Wirkungen umfassen neben einer Fibrinolyse und Thrombozytenaggregationshemmung durch Blockade der Thromboxan-Synthese in erster Linie eine deutliche Vasodilatation der peripheren Gefäße (45, 46). Diese kommt durch eine Relaxation der Arteriolen und der präkapillären Sphinkteren zustande (47). Die peripheren Applikationsformen umfassen die intravenöse und die intraarterielle Applikation, wobei insbesondere für die i.a. Gabe die vasodilatatorische Potenz von PGE₁ gesichert worden ist (48).

Die Konstruktion des EBF-Systems erlaubte die gezielte intraarterielle Applikation von vasoaktiven Substanzen in das Abstromsystem des geplanten Bypass. Aufgrund der möglichen klinischen Bedeutung der Prostaglandinapplikation sollte in der vorgelegten Untersuchung der Einfluss der prostaglandin-induzierten Vasodilatation auf die hämodynamischen Standardparameter aber auch insbesondere auf die Input- und Charakteristische Impedanz, sowie auf die Phasenverschiebung zwischen Druck- und Flusskurven untersucht werden. Darüber hinaus war in diesem Zusammenhang von Interesse, ob die Prostaglandinantwort mit der Offenheitsrate von peripheren Rekonstruktionen korrelierte. Die Ergebnisse wurden 2001 im European Journal of Vascular and Endovascular Surgery publiziert.

I.3. Die Korrelation von Angiographie und hydraulischer Impedanz

Möglich wurden gezielte Gefäßrekonstruktionen erst durch die Einführung der Angiographie durch Reynoldo Dos Santos (49). Heute stellt die Gefäßdarstellung, welche in der Regel als digitale Subtraktionsangiographie (DSA) durchgeführt wird, den goldenen Standard zur Beurteilung der Ausdehnung der PAVK und zur Operationsplanung dar (50). Ein besonders wichtiger Aspekt der präoperativ durchgeführten Angiographie besteht in der Beurteilung des peripheren Abstromwiderstandes (runoff) zur Abschätzung eines Bypasser-

folges (23, 26, 51, 52). Die Stärke der Korrelation zwischen DSA und runoff wurde jedoch in mehreren Studien kontrovers beurteilt (22, 25, 53-55).

Auch in der klinischen Routine findet man häufig Diskrepanzen zwischen der präoperativen Visualisierung von möglichen Anschlussgefäßen und dem intraoperativen Situs, wobei die Angiographie in der Regel falsch negative Befunde liefert (56). Aus diesem Grund verlässt man sich in kritischen Fällen nicht alleine auf die intraarterielle Gefäßdarstellung, sondern zieht zusätzlich dynamische Untersuchungen, wie die farbkodierte Duplexsonographie, hinzu. Auch die in den letzten Jahren ständig verbesserten Magnetresonanz- und Computer-Tomographie-Angiographien können in diesem Zusammenhang als dynamische Untersuchungsmethoden wertvolle Zusatzinformationen liefern (57). Dieses ist von besonderer Bedeutung, da die Operationsindikation in der Regel vom angiographischen Befund abhängig gemacht wird. Bei primär nicht oder schlecht nachweisbaren Anschlussgefäßen besteht daher die Gefahr, dass dem Patienten eine möglicherweise beinerhaltende Therapie verwehrt wird. Auch im Zusammenhang von Vergleichsstudien verschiedener Bypassmaterialien wird in der Regel der angiographisch bewertete runoff zur Beurteilung herangezogen. Um die angiographischen Befunde zu vereinheitlichen und vergleichbar zu machen, werden sie innerhalb von Studien in der Regel mit Hilfe eines von der amerikanischen Gesellschaft für Gefäßchirurgie (SVS/ISCVS) vorgelegten Score-Systems, dem sogenannten Rutherford-Index, bewertet (58). Dabei wird als Basis für die Beurteilung des Abstromes der Ort der geplanten Anastomose als Ausgangspunkt verwendet und die distal hiervon vorhandenen und visualisierten Gefäße beurteilt. In Abhängigkeit vom Ausmaß der arteriosklerotischen Veränderungen in den Anschlussgefäßen addiert sich der angiographische Score-Wert bis zu einem maximalen Widerstand von 10 Punkten, wobei ein vollständig offenes Gefäß einen Widerstandsbeiwert von eins erhält. Eine möglicherweise vorhandene distale Fluss- teilung nach ante- und retrograd wird bei diesem Ansatz bislang nicht berücksichtigt. Die in den veröffentlichten Studien zur Korrelation zugrunde gelegten Widerstandsmessungen bezogen sich darüber hinaus ausschließlich auf lineare Strömungswiderstände, wobei die Limitierungen dieser Messungen bereits ausgeführt wurden. In dieser Untersuchung sollte daher die Korrelation der präoperativ durchgeführten Angiographie, welche als Rutherford-

Index in die Berechnungen einfließt, mit den linearen und pulsatilen Strömungswiderständen untersucht werden. Darüber hinaus war die Frage von Bedeutung, ob eine Korrelation zwischen der Angiographie und der Prognose von femoro-infrainguinalen Rekonstruktionen existiert, die bei der Operationsplanung von Bedeutung sein könnte. Die Untersuchung der Korrelation zwischen linearem Widerstand und Rutherford-Score wurde 1997 in der Zeitschrift für Gefäßchirurgie veröffentlicht.

I.4. Der Einfluss der hydraulischen Impedanz auf die lokale Hämodynamik cruraler Anastomosen

Während hohe periphere Strömungswiderstände für frühe oder mittelfristige Bypassverschlüsse nach Tagen und Wochen verantwortlich sein können, kommt es in einem hohen Prozentsatz der Patienten darüber hinaus zu Verschlüssen nach einigen Monaten und Jahren (21, 59). Bei diesen längerfristigen Komplikationen spielt in erster Linie die Entwicklung einer subendothelialen Intimahyperplasie (IH) eine Rolle (59, 60). Hierbei handelt es sich um lokal im Anastomosenbereich auftretende Wandverdickungen der Anschlussgefäße, die zu einer Stenosierung mit konsekutivem Bypassverschluss führen können (61, 62). Die Prädispositionsstellen der IH umfassen neben der Hauben- und Fersenregion der distalen Anastomosen auch den Boden der Empfängerarterie (63, 64).

Es wurden mehrere Theorien zur Erklärung der IH-Bildung entwickelt, wobei sich in den letzten Jahren die sogenannte low-shear-Theorie durchgesetzt hat (65). Da es sich bei der IH-Bildung um einen chronischen Prozess handelt, ist jedoch der direkte Nachweis der Entstehung entsprechend schwierig. Nach der low-shear-Theorie kommt es in Zonen mit niedrigen Wandscherkräften zu einem Remodelling der Gefäßwand mit dem Ziel, normale Wandscherverhältnisse, welche für eine Homöostase der Gefäßwand erforderlich sind, wieder herzustellen (66, 67). In diesem Zusammenhang spielen die Endothelzellen eine besondere Rolle, da sie den anliegenden Scherstress messen und entsprechende biochemische Signale zur Proliferation von subendothelialen glatten Muskelzellen produzieren können (68-70). Gebiete mit niedrigen Wandscherkräften finden sich in End-zu-Seit konfigurierten Anastomosen am ehesten in Bereichen, in denen es zu Separationszonen mit Flussablösungen kommt (71, 72). Da die Flussmuster innerhalb von Bypassanastomo-

sen in-vivo, mit Ausnahme der räumlich schlecht auflösenden Duplexsonographie, nicht direkt darstellbar sind, werden zu diesem Zweck in-vitro Flussvisualisierungsmethoden in Anastomosenmodellen verwendet (73). Bislang wurden jedoch die peripheren Abstromverhältnisse der Anastomosen in diesen Visualisierungsstudien nicht berücksichtigt. Gerade für die hydraulische Impedanz wird jedoch ein Zusammenhang zwischen niedrigen Wandscherkräften und hohen Phasenverschiebungen vermutet (74, 75). Neben der beschriebenen Messproblematik kommt zusätzlich die Problematik des Modellierens von peripheren Strömungswiderständen erschwerend hinzu.

Zur Flussvisualisierung in Anastomosenmodellen wurden bislang in der Regel tracer-markierte Verfahren (Tinte, Wasserstoffblasen) verwendet, wobei die Möglichkeit fehlte, auch lokale Strömungsgeschwindigkeiten zu erfassen (73, 76).

Der goldene Standard für hochauflösende Geschwindigkeitsmessungen im Rahmen von Modelluntersuchungen ist die Laserdoppler-Anemometrie (LDA), bei der es sich ebenfalls um ein partikel-basiertes Verfahren handelt (77). Mit dieser Methode können jedoch innerhalb der Strömung lediglich einzelne Punkte nacheinander gemessen werden (78). Dementsprechend ist die Erfassung von größeren Strömungsfeldern äußerst zeitaufwendig und in der Regel auf lineare Strömungen beschränkt.

Durch die Entwicklung einer neuen, ebenfalls lasergestützten Technik, der Particle Image Velocimetry (PIV) ergab sich die Möglichkeit, die Flussvisualisierung erstmals mit einer hochauflösenden Flussgeschwindigkeitsmessung zu kombinieren (79, 80). Die Methode, welche bislang nur in der Luft- und Raumfahrttechnik eingesetzt wurde, erlaubt insbesondere die instantane, also zeitgleiche Erfassung des gesamten Strömungsfeldes in hoher räumlicher Auflösung. Mit geeigneten Optiken sind hiermit bis zu 1200 Messpunkte pro cm^2 gleichzeitig erfassbar.

Bei der PIV handelt es sich um ein optisches Messverfahren zur Bestimmung der lokalen Geschwindigkeitsverteilungen innerhalb von Strömungen, bei der die Zentralebene der Strömung von zwei zeitlich aufeinanderfolgenden Lichtpulsen eines Nd:YAG Lasers ausgeleuchtet wird. Mit Hilfe von Kreuzkorrelationsalgorithmen wird anschließend die Verschiebung von Tracerpartikeln, welche der Flüssigkeit zugegeben werden, ermittelt. Die PIV

eignet sich besonders für die Untersuchung von pulsatilen und turbulenten Strömungen. Die hochauflösende Erfassung von Geschwindigkeitsvektoren ermöglicht durch die Anwendung von Differentialgleichungen darüber hinaus die Berechnung von fluiddynamisch wichtigen Parametern, wie Scherraten, Scherstress und der Rotation der Flüssigkeit in z-Richtung (engl. vorticity) (80, 81). Im Vergleich zur LDA, bei welcher der Wandscherstress durch Verwendung von Geschwindigkeitsprofilen geschätzt werden muss, bietet sich hier erstmals die hochauflösende Erfassung ganzer Scherstressfelder.

Ein weiteres Ziel der vorgelegten Arbeit war daher die Erfassung der Strömungsmuster und Scherstressverteilungen innerhalb von drei typischen cruralen Bypassanastomosen unter Berücksichtigung von physiologischen linearen und pulsatilen Strömungswiderständen. Neben der Taylor-Patch-Anastomose (Ergebnisse 2003 veröffentlicht im European Journal of Vascular and Endovascular Surgery), waren in diesem Zusammenhang die Miller-Cuff-Form sowie die femoro-crurale Patch-Prothese (FCPP), welche in beiden Campi der Charité auch klinisch eingesetzt wird, von Bedeutung (82-84). Insbesondere erschien darüber hinaus die Untersuchung der räumlichen Korrelation der IH-Prädilektionsstellen mit den Strömungsmustern sinnvoll, um den lokalen Charakter dieser Erkrankung aufzuhellen. Darüber hinaus wurden erstmals die bekannten Anastomosenformen auch hinsichtlich ihrer individuellen Energieverluste verglichen.

I.5. Fragestellungen

Femoro-distale Prothesenbypässe sind durch eine im Vergleich zum Venenbypass deutlich niedrigere Offenheitsrate gekennzeichnet. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Rolle des peripheren Strömungswiderstandes und der Gestaltung der distalen Anastomosen im Hinblick auf die unbefriedigenden Langzeitergebnisse von Prothesenbypässen. Durch die Untersuchung der lokalen Hämodynamik innerhalb der Anastomosen sollen Faktoren zur möglichen geometrischen Optimierung erarbeitet werden.

Um den Einfluß des Strömungswiderstandes und der hydraulischen Impedanz auf die Prognose femoro-infrainguinaler Rekonstruktionen zu untersuchen, werden die Widerstände mit der extrakorporalen Bypassflow-Methode im Rahmen einer klinischen Studie während peripherer Bypassanlagen gemessen. Zur Untersuchung der Hämodynamik innerhalb von cruralen Bypassanastomosen werden Silikonmodelle der Anastomosenformen mit Hilfe der Particle Image Velocimetry in einem Modellkreislauf unter Verwendung von pulsatiler Strömung untersucht.

Folgende gezielte Fragestellungen werden dabei berücksichtigt:

I. Peripherer Widerstand

1. Gibt es eine Korrelation zwischen dem peripherem Strömungswiderstand und den Offenheitsraten femoro-infrainguinaler Bypässe?
2. Können die Parameter des hydraulischen Impedanzkonzeptes zur Prognoseabschätzung von peripheren Bypässen verwendet werden?
3. Gibt es eine Korrelation zwischen der präoperativ durchgeführten Angiographie und dem Erfolg femoro-distaler Rekonstruktionen?
4. Wie ändern sich die Parameter der hydraulischen Impedanz nach pharmakologischer Induktion einer peripheren Vasodilatation und korreliert die Reaktion mit der Langzeitprognose?

II. Lokale Hämodynamik

1. Wie gestaltet sich die lokale Hämodynamik von typischen Bypassanastomosen unter dem Einfluss hoher Wellenwiderstände?
2. Lassen sich aus dem Anastomosendesign hämodynamisch ungünstige Faktoren ableiten?
3. Ergeben sich aus der lokalen Hämodynamik innerhalb der Anastomosen Rückschlüsse auf das lokalisierte Auftreten der subendothelialen Intimahyperplasie?

II. Material und Methoden

II.1. Methodenteil 1, Intraoperative Messung der hydraulischen Impedanz

II.1.1. Die extrakorporale Bypassfluss-Messung (EBF)

Die intraoperative Messung der hydraulischen Impedanz erfolgte mittels des Verfahrens der extrakorporalen Bypassflow-Messung (Abb. 2). Bei dieser Messmethode wird ein großlumiger Silikonschlauch verwendet (Durchmesser 1 cm, Silkomed, Fa. Rüschi), welcher als temporärer Bypass zwischen der proximalen Anastomosenregion und dem distalen Anschlussgefäß eingebracht wurde (Abb. 3). Hierzu wurde die A. femoralis communis mit einer ausreichend großen Harvey-Kanüle (Fa. C. R. Bard GmbH, Karlsruhe) kanüliert. In das distale Anschlusssegment wurden kleinere, ebenfalls größenadaptierte Kanülen (vessel tip, Fa. IMB, Berlin) eingeschoben. Bei femoro-poplitealen Bypässen auf die supra- und

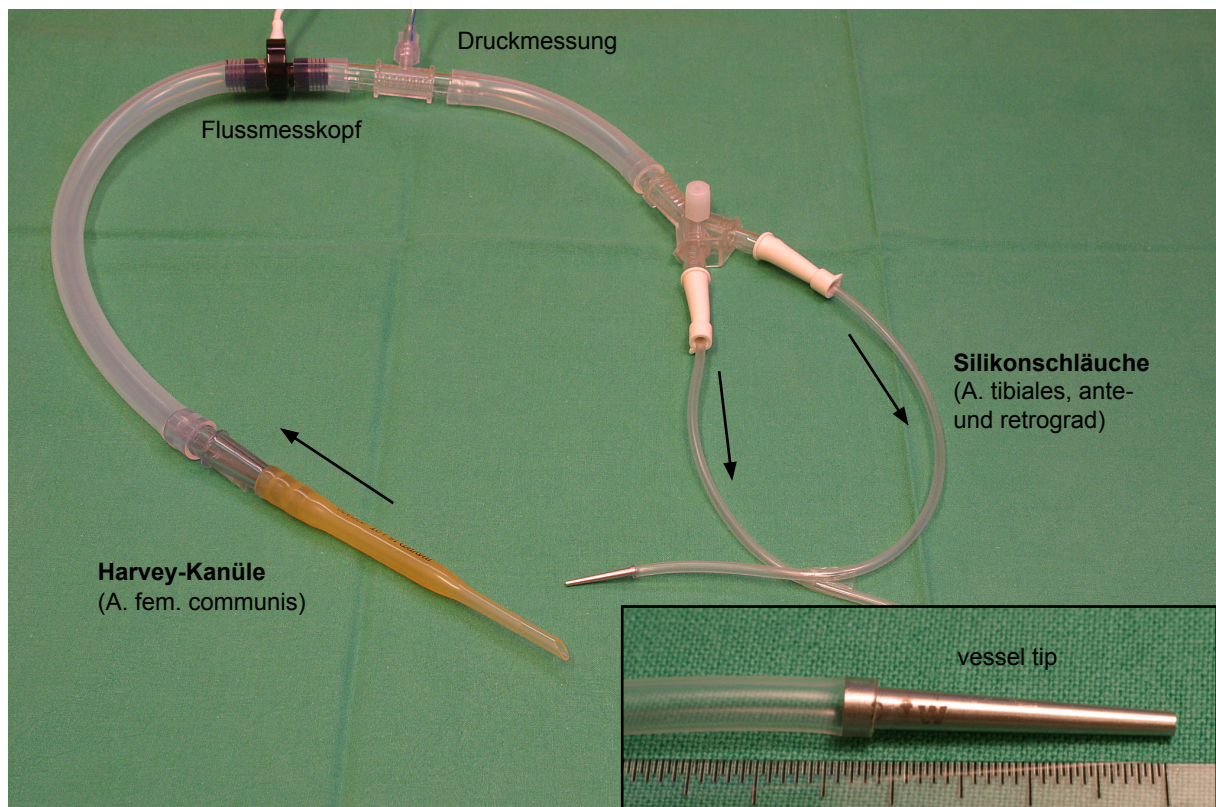


Abb. 2. Darstellung des verwendeten Messsystems für die intraoperative Widerstandsmessung. Der großlumige Silikonschlauch wird temporär zwischen der freigelegten proximalen und distalen Anastomosenregion interponiert. Bei cruralen Bypässen ist distal eine selektive ante- und retrograde Messung durch Verwendung von vessel tips möglich (Einschub). Die integrierten Fluss- und Druckmessköpfe erlauben die simultane Erfassung der Fluss- und Druckkurven an einer definierten Stelle.

infragenualen Abschnitte der A. femoralis wurde das distale Anschlusssegment mit jeweils einem vessel tip kanüliert. Bei cruralen Bypassen wurde das distale Ende des extrakorporalen Bypasses über einen 3/8 x 1/4 x 1/4 inch Konnektor (Fa. Jostra, Hirrlingen) zweigeteilt. Der Anschluss an das Gefäß erfolgte über zwei in der Länge angepasste Absaugschläuche mit einem Durchmesser von 14 Charrière (Maersk Medical, Dänemark) und den genannten vessel tips. Hierdurch war neben der Erfassung des gesamten Widerstandes auch eine selektive Messung sowohl nach antegrad als auch nach retrograd möglich.

In den temporären Silikonschlauch wurde ein elektromagnetischer Flussmesskopf (Cliniflow II, Fa. Carolina Medical Electronics, King, USA) sowie ein Luer-Konnektor (Fa.

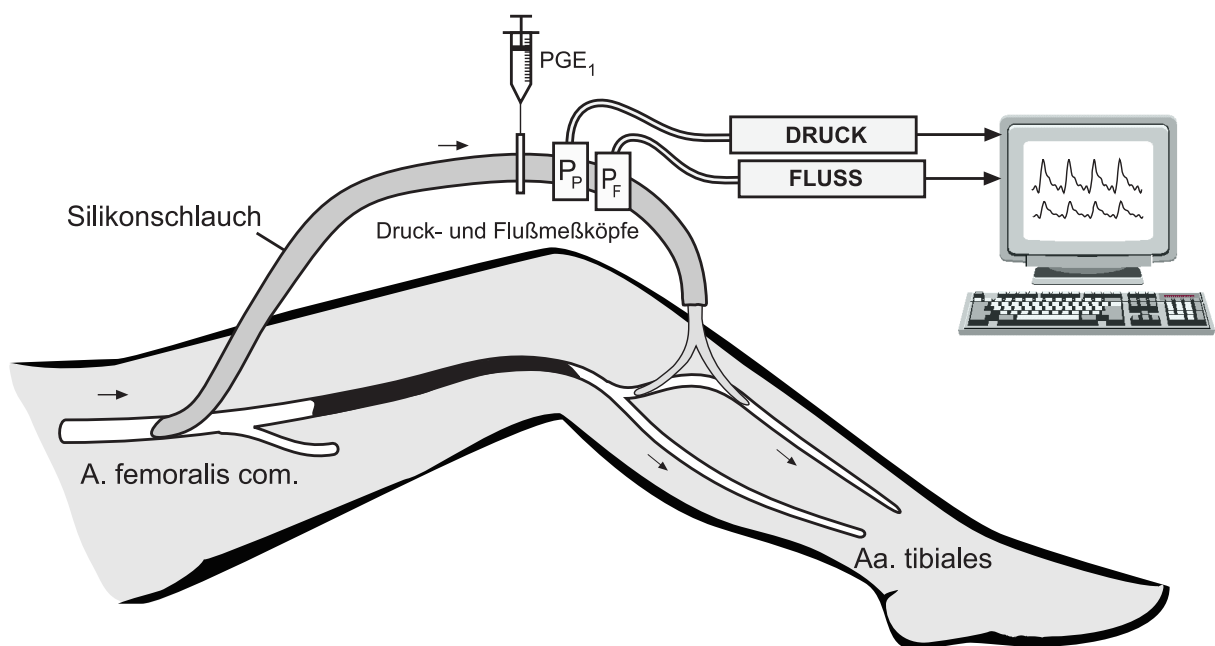


Abb. 3. Zeichnung der extrakorporalen-Bypassflow-Messung (EBF). Die in-situ Anordnung des temporären Silikonbypass erlaubt die Erfassung des Abstromwiderstandes unter Verwendung von pulsatiler Strömung mit physiologischer Viskosität und Temperatur. Die Konstruktion des EBF ermöglichte darüber hinaus die kontrollierte Applikation von vasoaktiven Substanzen. In der vorgelegten Studie wurde hiermit der Einfluss von Prostaglandin E_1 auf die Parameter der hydraulischen Impedanz untersucht.

Jostra, Hirrlingen) zum Anschluss eines Druckwandlers (Transpac IV, Abbott Laboratories, Morgan-Hill, USA) zur Druckmessung (M 808, Fa. Lohmeier, München) eingesetzt. Der Abstand zwischen beiden Messpunkten betrug 2 cm, die Distanz zum distalen Anschluss betrug 15 cm bei poplitealen und 20 cm bei cruralen Bypässen. Die Frequenzantwort des Flussmesskopfes war niedrig bis zu einer Frequenz von 25 Hz und wies eine Phasenverschiebung von 3° auf (Herstellerangaben). Die Dämpfungsfrequenz des Drucksystems betrug 15 Hz (Herstellerangaben).

Nach systemischer Heparin-gabe und Klemmung der zu- und abführenden Gefäße erfolgte im Anschluss an die Arteriotomie die Kanülierung der vorbereiteten Anastomosenregionen. Nach Freigabe des Blutstromes strömte das Blut vom Spendergefäß unter Umgehung der arteriosklerotisch verschlossenen Gefäßprovinzen direkt in die Abstromgebiete. Hiermit ließ sich der periphere Strömungswiderstand unter pulsatiler Strömung mit körperl warmem Blut und physiologischer Viskosität bestimmen.

Die Messdaten wurden mit Hilfe einer AD-Karte (DAS-16, Fa. ComputerBoards, Middleboro, USA) mit einer Abtastrate von 100 Hz aufgenommen und auf einem Notebook-Computer (Satellite Pro 420, Toshiba) gespeichert. Nach Erreichen von Steady-state-Bedingungen wurden drei Messreihen von insgesamt 20 s Dauer aufgezeichnet. Bei 114 Patienten wurden nach Abschluss der Basismessungen 10 µg Prostavasin® (Alprostadil) während eines fünfminütigen Intervalles über das EBF-System appliziert und der Wirkungsabfall über weitere fünf Minuten aufgezeichnet. Die Durchführung der Studie erfolgte in Abstimmung mit der Ethikkommission der Charité.

II.1.2. Die Berechnung der hydraulischen Impedanz

Das Konzept der hydraulischen Impedanz wurde von McDonald und O'Rourke in den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts eingeführt. Die klinische Messung der Impedanz war bisher jedoch technisch nicht möglich. In einer reflexionsfreien pulsatilen Strömung finden sich identische und exakt überlagernde Fluss- und Druckkurven ohne eine gegenseitige Phasenverschiebung (Abb. 1). Durch das Auftreten von pulsilitätsbedingten Wellenreflexionen an distalen Gefäßabgängen sowie arteriosklerotischen Plaques kommt es zur individuellen Deformation der Fluss- und Druckwellen. Darüber hinaus entsteht eine zeitliche Verschie-

bung zwischen Druck- und Flusswelle, die sogenannte Phasenverschiebung. Aus den aufgezeichneten Druck- und Flusskurven wurden die Parameter des Impedanzkonzeptes wie folgt berechnet.

Die simultan aufgezeichneten Druck- und Flusskurven wurden mit Hilfe einer Signalanalysesoftware (Famos 2.0, Fa. IMC, Berlin) weiterverarbeitet. Hierbei wurden fünf vollständige Herzaktionen aus den Messdaten ausgeschnitten. Die Markierung erfolgte anhand des systolischen Flussanstieges innerhalb der Flusskurve, wobei die Software die korrespondierende Druckkurve dazu auswählte.

Jedes dieser Herzaktionspaare wurde dann mit Hilfe einer mathematischen Softwarelösung (Matlab 5.0, The Mathworks, Natick, USA) einer Frequenzanalyse unterzogen. Die Frequenzanalyse erfolgte durch eine Fast-Fourier-Transformation (FFT), welche die unregelmäßigen Druck- und Flusskurven in ihre sinusoidalen Bestandteile zerlegte (Abb. 4).

Mit der Fourier-Transformation können selbst komplexe periodische Signale, wie die

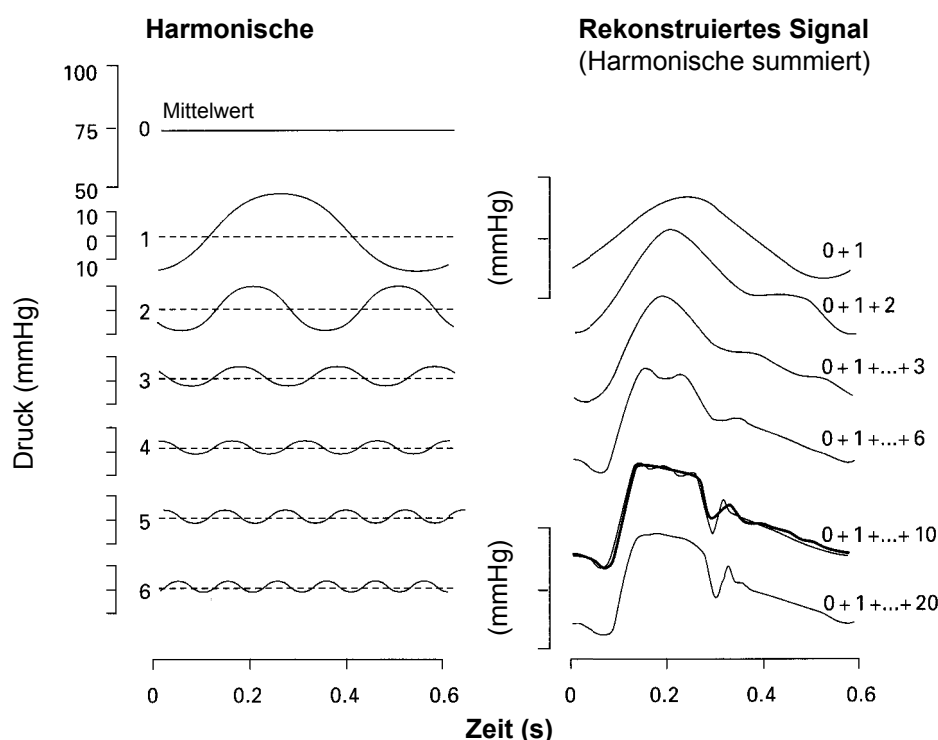


Abb. 4. Beispiel der Fourier-Transformation einer Druckkurve. Durch die Addition von insgesamt sechs individuellen Harmonischen wird die Druckwelle bereits ausreichend abgebildet. Die 1. Harmonische, deren Phasenverschiebung für die Berechnung des Wellenwiderstandes herangezogen wurde, repräsentiert die Grundschiwingung des Signals.

Druck- und Flusskurven, in Sinusschwingungen einer Grundfrequenz mit ihren ganzzahligen Vielfachen (Harmonische) zerlegt werden. Jede Sinuskurve lässt sich durch ihre Frequenz ω , Amplitude (Modulus) und ihren Phasenwinkel beschreiben.

Die Fourier-Analyse dient dabei dem Zweck, die Moduli Q_n und P_n der Sinusteilschwingungen so festzulegen, dass eine gute Annäherung des summierten Signals an die gemessenen, realen Druck- und Flusskurven erfolgt.

Durch Division der korrespondierenden Druck- und Flussmoduli und Subtraktion der korrespondierenden Phasenwinkel erhält man den Wellenwiderstand des Abstromgebietes. Dieser wird in der sogenannten komplexen Darstellung durch zwei Kurven beschrieben (Abb. 5).

Die obere Moduluskurve entspricht dem Impedanzmodulus, während die untere Phasenwinkelkurve den Verlauf der Phasenwinkel der ersten Harmonischen charakterisiert.

Aus diesen Kurven wurden die einzelnen Größen des Impedanzkonzeptes abgeleitet.

Hierbei sind in erster Linie die Input- und Charakteristische Impedanz, welche von der Moduluskurve abgeleitet werden, sowie die ersten Winkel der Phasenkurve von Bedeutung (Abb.5).

Mathematisch wird die Input-Impedanz als Quotient des Mittelwertes von Druck- und Flusskurve beschrieben. Sie entspricht daher dem Grundwiderstand des Abstromgebietes und ist mit dem linearen Strömungswiderstand identisch, welcher nach dem Ohmschen Gesetz ($PR = Q/P$) berechnet wird. Die Input-Impedanz wird in erster Linie vom Reflexionskoeffizienten der distalen Wellenreflexionen beeinflusst, wohingegen die Charakteristische Impedanz abhängig von den elastischen Eigenschaften der Ausstromgefäße ist. Sie kann nicht direkt berechnet werden und wurde durch Bildung des Mittelwertes der dritten bis neunten Impedanzmoduli geschätzt. Bei der Phasenwinkelkurve wurden nur die ersten beiden Phasenwinkel berücksichtigt, da die Winkel der höheren Harmonischen (> 2) mathematisch äußerst fehleranfällig sind. In der vorgelegten Untersuchung wurde daher lediglich der erste Phasenwinkel für die weitere Analyse berücksichtigt. Bei diesem Winkel handelt es sich um die Phasenverschiebung zwischen der Grundsinusschwingung von Druck- und Flusskurve, welche die zeitliche Basisverschiebung beider Kurven charak-

terisiert. Da im Kreislauf die Flusswelle vor der Druckwelle verläuft, finden sich hier in der Regel negative Phasenwinkel. Dieser erste Phasenwinkel entspricht daher dem Hauptindikator des Wellenwiderstandes. Der Phasenwinkel der ersten Harmonischen reagiert darüber hinaus sehr sensibel auf pharmakologische Beeinflussungen des Gefäßsystems, wobei eine Vasodilatation zur Anhebung des ersten Winkels, verbunden mit einer Annäherung der Fluss- und Druckkurven, führt. Eine Vasokonstriktion resultiert hingegen in einer weiteren Verminderung des Phasenwinkels, welche einer Abstandsvergrößerung beider Kurven entspricht.

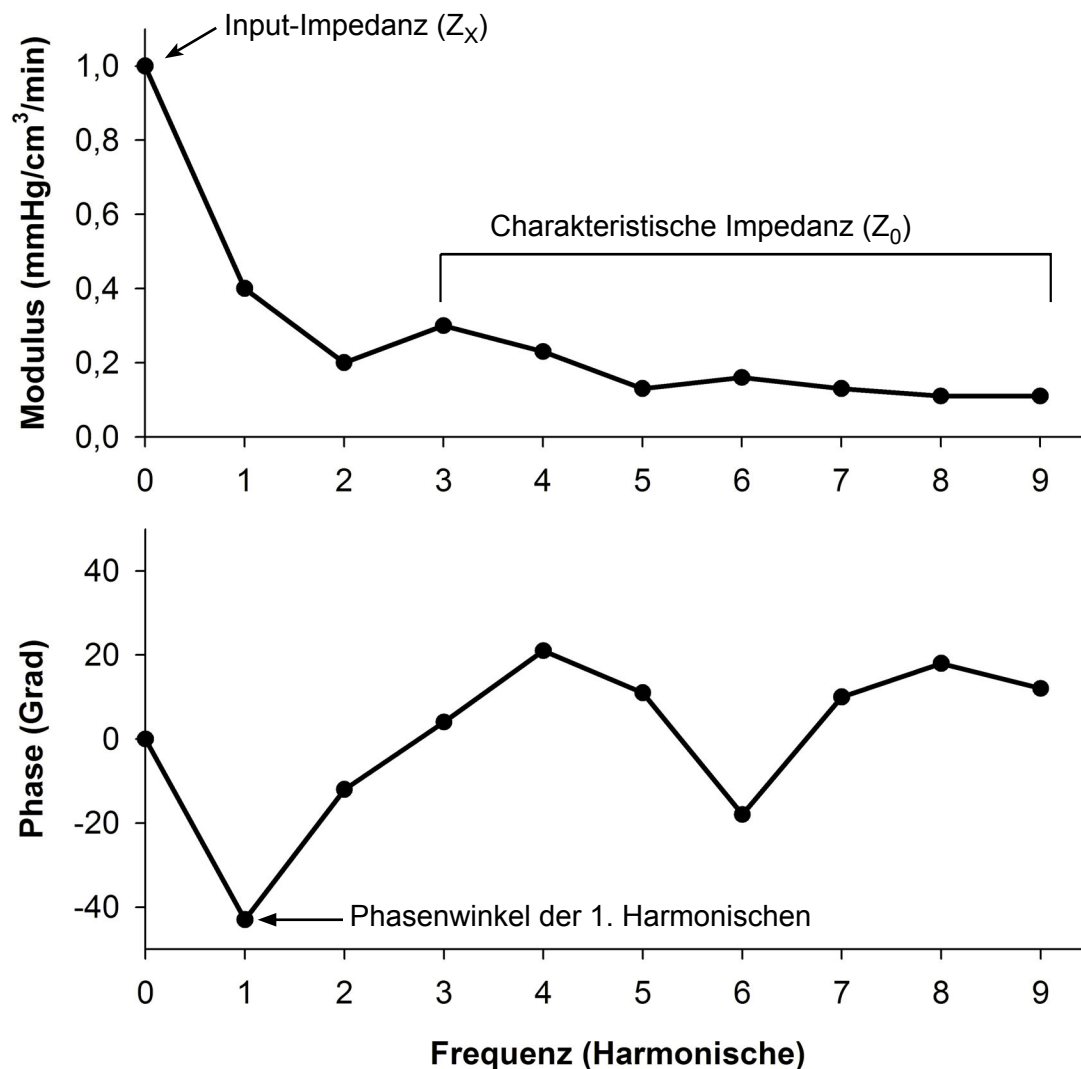


Abb. 5. Modulus- (oben) und Phasendarstellung (unten) der hydraulischen Impedanz einer cruralen Arterie. Die Input-Impedanz ist direkt als Mittelwert der Druck- und Flusskurve (0. Harmonische) ablesbar, während die Charakteristische Impedanz aus den höheren Impedanzmoduli geschätzt werden muss. Die initial negativen Phasenwinkel zeigen an, dass die Flusswelle zeitlich vor der Druckwelle verläuft.

Das verwendete temporäre Bypasssystem erlaubte die Applikation von vasoaktiven Medikamenten und die Erfassung der Medikamentenwirkung auf die Impedanzparameter. Im Rahmen dieser Studie erfolgte daher bei 114 Patienten die Applikation von 10 µg Alprostadil (Prostaglandin-E₁) über den extrakorporalen Bypass. Das Prostaglandin wurde über einen Zeitraum von 5 min appliziert. Die Reaktionen wurden für weitere 5 min gemessen und aufgezeichnet. Eine positive Prostaglandinreaktion (positive response) wurde ab einer Verminderung der Phasenverschiebung von mindestens 1° definiert.

II.1.3. Klinische Studiendaten

Zwischen 2/1994 und 6/1998 wurden 70 femoro-popliteale und 66 femoro-crurale Bypässe bei 128 Patienten angelegt. Hierbei handelte es sich um 47 Frauen und 81 Männer mit einem mittleren Alter von 67,2 Jahren (40,2 bis 90,3 Jahre). Insgesamt wurden 47 Bypässe (67,1%) auf das supragenuale Segment der A. poplitea (P_1 -Segment) und 23 Bypässe (32,8%) auf das infragenuale Segment (P_3 -Segment) implantiert. Bei den cruralen Bypässen wurden 32 (48,5%) auf die A. tibialis anterior (ATA), 30 (45,5%) auf die A. tibialis posterior (ATP) und 4 Bypässe (6%) auf die A. fibularis geführt. Die Indikationen für die Bypassanlagen waren Claudicatio intermittens im klinischen Stadium IIb bei 62 (46%) Patienten, im Stadium III (Ruheschmerz) bei 39 (29%) Patienten sowie Gangrän bei 35 (26%) Patienten. Mit Ausnahme eines Patienten, erhielten alle eine Antikoagulation mit Phenprocoumon (Marcumar®, Fa. Hoffmann-La Roche, Grenzach Wyhlen), wobei der Zielwert der Thromboplastinzeit (Quick) zwischen 15% und 25% lag. Bei 115 Patienten wurden 10 µg Alprostadil (Prostvasin®, Fa. Schwarz Pharma, Monheim) über den EBF injiziert. Von diesen Patienten erhielten 58 einen femoro-poplitealen und 57 einen femoro-cruralen Bypass. Die Kontrolluntersuchungen fanden nach 3, 6, 12, 18 und 36 Monaten statt. Neben der Anamnese und klinischen Untersuchung erfolgte eine farbkodierte Duplexsonographie, um die Bypassoffenheit nachzuweisen. Bei Nachweis eines Bypassverschlusses wurde eine Standardthrombektomie durchgeführt.

Risikofaktoren	N (%)
Nikotinabusus	60 (47)
Diabetes mellitus	45 (35)
Hypertension	70 (55)
Koronare Herzkrankheit	41 (32)
Erfolgte koronare Revaskularisation	7 (6)
Fettstoffwechselstörungen	44 (34)
Niereninsuffizienz	18 (14)

Tab. 1. Das kardiovaskuläre Risikoprofil der teilnehmenden Patienten.

II.1.4. Die Bewertung des angiographischen Abstromwiderstandes

Die präoperativ durchgeführten digitalen Subtraktionsangiographien wurden mit Hilfe eines von der amerikanischen Gesellschaft für Gefäßchirurgie (SVS/ISCVS) vorgelegten Index bewertet, welcher eine Beurteilung des runoff ermöglicht (Tab. 2). Bei diesem Score wird das angiographisch visualisierte Ausstromgebiet distal der geplanten Anastomose hinsichtlich dem Vorliegen von Stenosen und der Länge des Gefäßes berücksichtigt. Darüber hinaus wird die Bildung von Kollateralen sowie die Darstellung des Arcus plantaris mit einbezogen.

Lage der distalen Anastomose	Bewertungspunkte		
	3	2	1
A. poplitea supragenua	A. poplitea infragenua	—	A. tibialis anterior A. tibialis posterior A. fibularis
A. poplitea infragenua	—	—	A. tibialis anterior A. tibialis posterior A. fibularis
A. tibialis anterior	—	A. tibialis ant. distal	Fußbogen*
A. tibialis posterior	—	A. tibialis post. distal	Fußbogen*
A. fibularis	—	Fußbogen*	Kollateralen zu A. tib. ant. und post.*
A. dorsalis pedis	Fußbogen*	—	—
Punkteverteilung entsprechend Verschluß- bzw. Stenosegrad: 3 = verschlossen über nahezu den gesamten Abschnitt 2.5 = weniger als 50 % der Länge verschlossen mit sichtbaren Kollateralen 2 = 50 - 99 %ige Stenose 1 = 20 - 49%ige Stenose 0 = normale oder minimal befallene Arterie (< 20%ige Verengung)			
1 = weit offenes Gefäß (wird jeweils als Basiswiderstand addiert) 10 = blind endendes Segment			
* Bewertung von Arcus plantaris und Kollateralen: 0 = offen 1.5 = partiell okkludiert 3 = nicht visualisiert			

Tab. 2. Berechnung des angiographischen Abstromwiderstandes anhand der Angiographie. Die einzelnen Abstromgebiete wurden entsprechend ihrer angiographischen Visualisierung und ihrer individuellen Bedeutung für die jeweilige distale Anastomose bewertet und die Ergebnisse addiert. Zu jeder Summe wurde ein Basiswiderstand von 1 hinzuaddiert.

Außerdem wurde der mittlere Durchmesser des Anschlussgefäßes anhand der skalierten Angiographien ermittelt. Hierzu wurde der Durchmesser an drei Stellen (proximal - Mitte distal) im Verlauf des Anschlussgefäßes gemessen und gemittelt.

II.1.5. Statistik

Die Unterschiede der Impedanzparameter zwischen den einzelnen Gruppen wurde mit Hilfe des Student T-Tests ermittelt. Der Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben wurde verwendet, um die Gruppen vor und nach Applikation von Prostaglandin E₁ zu vergleichen. Die Berechnung der primären und sekundären Offenheitsraten erfolgte mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode. Die Frage des Einflusses einer Variablen auf die primären und sekundären Offenheitsraten wurde mit einer Cox-Regression untersucht. Die Korrelationen zwischen den gemessenen hämodynamischen Parametern und dem Rutherford-Index der Angiographien wurden mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet. Alle Werte sind als Mittelwerte \pm SEM angegeben. P-Werte kleiner als 0,05 wurden als statistisch signifikant gewertet.

II.2. Methodenteil 2, Particle Image Velocimetry (PIV)

II.2.1. Herstellung der Anastomosenmodelle

Die Anastomosengrundformen wurden aus Zahnarztwachs modelliert, wobei die Größenverhältnisse entsprechend Literaturangaben im Verhältnis 1:1 gewählt wurden (82-85). Anschließend wurden von diesen Urmodellen zwei Gussformenhälften mit einer Silikon-Gussmasse (Sicovoss, Fa. Vosschemie, Uetersen) abgenommen. Der passgerechte Sitz der Gussplatten wurde durch das Einbringen von Positionshaltern gewährleistet. In die verschraubten Gushälften wurde eine flüssige Wolframlegierung (MEK 70, Fa. HEK, Medizintechnik, Lübeck) eingefüllt, welche bereits bei 47°C schmilzt. Nach Auskühlung und Entfernung der beiden Gussformenhälften erfolgte die Entgratung und Polierung der Metallrohlinge. Die fertigen Metallrohlinge wurden in eine Gussvorrichtung eingespannt, welche mit einem durchsichtigen Silikon aus zwei Komponenten (Sylgard 184, Fa. Dow Corning, USA) aufgefüllt wurde. Nach dem Aushärten des Silikons wurden die Formen im Wasserbad erhitzt, um die Metalllegierung aus dem Silikon auszulösen. Nach der Endreinigung stand ein durchsichtiges Modell aus Silikon zur Verfügung (Abb. 6).

Mit dieser Methode wurde ein Modell einer Taylor-Patch-Anastomose, eines Miller-Cuffs sowie einer femoro-cruralen Patch-Prothese (FCPP) angefertigt (Abb. 7).

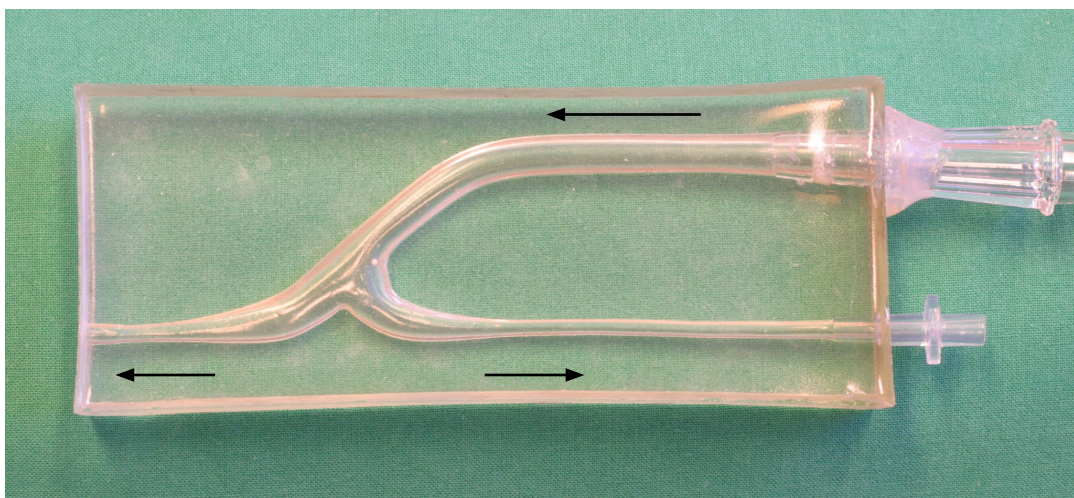


Abb. 6. Silikonmodell der verwendeten femoro-cruralen Patch-Prothese. Die Pfeile deuten die Flussrichtung an.

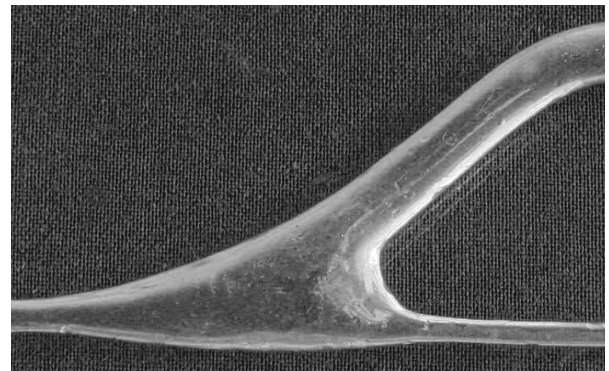
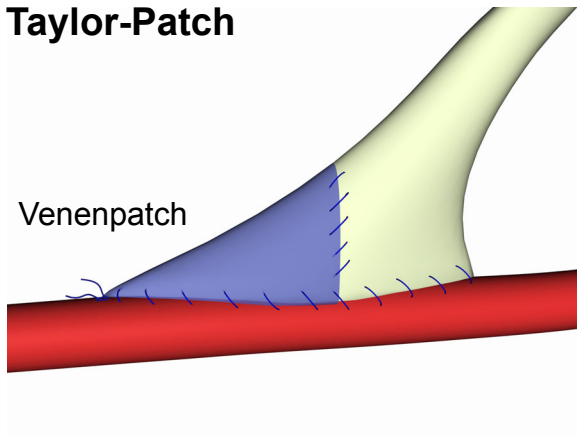
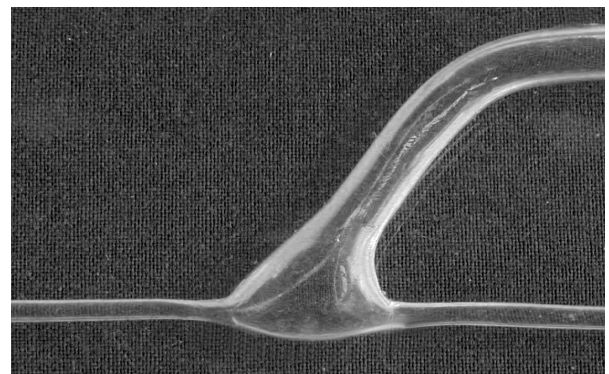
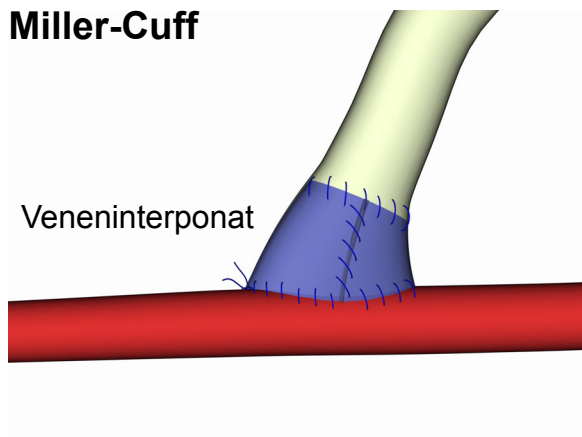
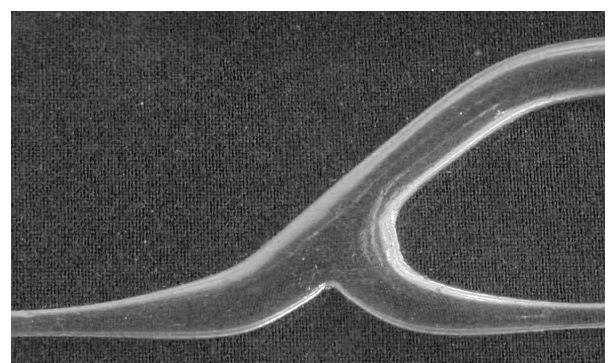
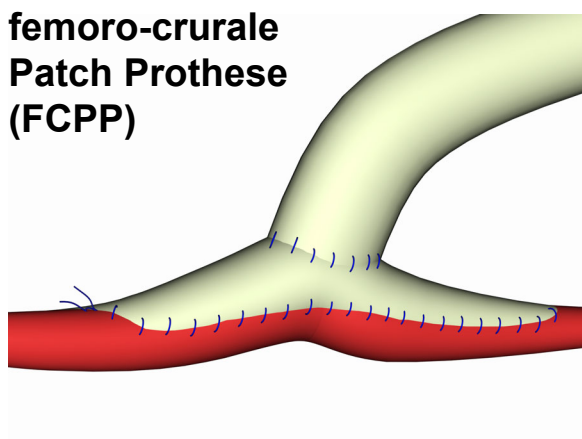
Taylor-Patch**Miller-Cuff****femoro-crurale
Patch Prothese
(FCPP)**

Abb. 7. Schema der untersuchten cruralen Anastomosenformen mit den entsprechenden Silikonmodellen. Während bei der Taylor-Anastomose nur ein venöser Erweiterungspatch Anwendung findet, wird beim Miller-Cuff ein ganzes Venensegment interponiert. Bei der femoro-cruralen Patch-Prothese wird die endgültige Form durch Interposition eines PTFE-Patches erreicht.

II.2.2. Modellkreislauf

Die Silikonmodelle wurden durch grosslumige Silikonschläuche (Innendurchmesser (ID) 1 cm, Fa. Ruesch AG, Kernen) in einen Modellkreislauf eingebaut, der durch ein pneumatisches Kunstherz (Fa. Berlin Heart, Berlin) mit einem Schlagvolumen von 50 ml angetrieben wurde (Abb. 8). Der Ausstromwiderstand wurde mit Hilfe von kleinelumigen Silikonabsaugkathetern (ID 12 Charrière, Länge 25 cm, Fa. Maersk Medical, Lynge, Dänemark) nachgebildet. Die Länge wurde so gewählt, dass ein peripherer Strömungswiderstand von 0,5 PRU (peripheral resistance units, mmHg/ml/min) und eine Phasenverschiebung von -10° erreicht wurden. In den arteriellen Schenkel wurde eine Durchflussmesssonde (Cliniflow II, Fa. Carolina Medical Electronics, King, USA) sowie ein Luer-Konnektor (Fa. Jostra, Hirrlingen) zum Anschluss eines Druckwandlers (Transpac IV, Abbott Laboratories, Morgan-Hill,

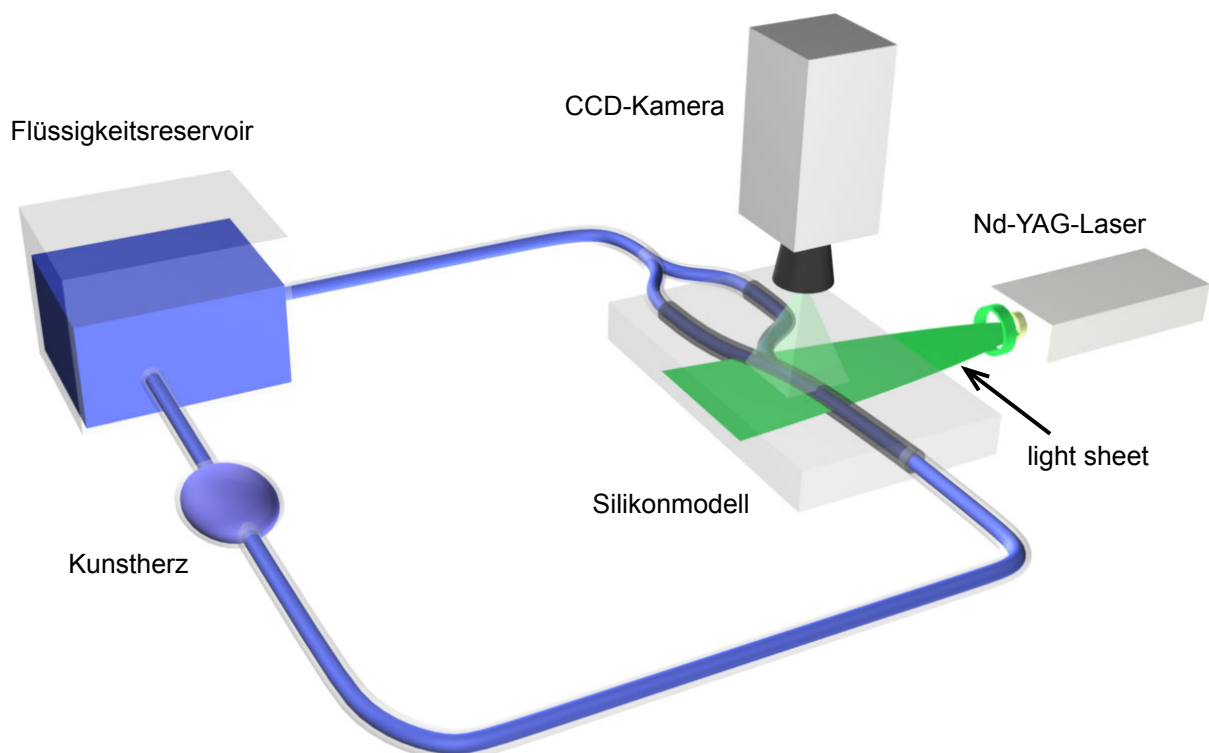


Abb. 8. Darstellung des für die Particle Image Velocimetry verwendeten Modellkreislaufs. Das Silikonmodell der Anastomose wird mit einer pulsatischen Strömung perfundiert. Die CCD-Kamera erfasst den durch einen gepulsten Nd:YAG-Laser produzierten Lichtschnitt, der durch das Zentrum der Anastomose geführt wurde.

USA) zur Druckmessung (M 808, Fa. Lohmeier, München) integriert. Für die Messung der Druckverluste wurde zusätzlich ein Luer-Konnektor unmittelbar vor dem Modell, sowie nach beiden Ausströmen platziert. Als Modellflüssigkeit wurde ein Glyzerin/Wasser-Gemisch im Verhältnis (52:48) verwendet. Das genaue Verhältnis wurde so gewählt, dass eine Viskosität von 4 Pa/s entstand. Die Viskosität wurde mit Hilfe eines Kapillarviskosimeters (Cavis, Fa. Raczek, Wedemark) gemessen und das Mischungsverhältnis entsprechend angepasst. Der Brechungsindex von Sylgard 184 beträgt 1,43 und war damit identisch mit dem Brechungsindex der Modellflüssigkeit.

II.2.3. Particle Image Velocimetry (PIV)

Die Flussvisualisierung und Messung der lokalen Geschwindigkeiten erfolgte mit Hilfe der Particle Image Velocimetry (PIV). Hierbei wurde eine durch einen gepulsten Nd:YAG Laser erzeugte dünne Lichtebene (engl. light sheet) durch die zu untersuchende Strömung geführt. Die Lichtfläche entstand durch die Aufteilung des Laserstrahles mit einer Light-sheet-Optik, welche zu einer parallelen Auftrennung des Strahles führte (Abb. 9).

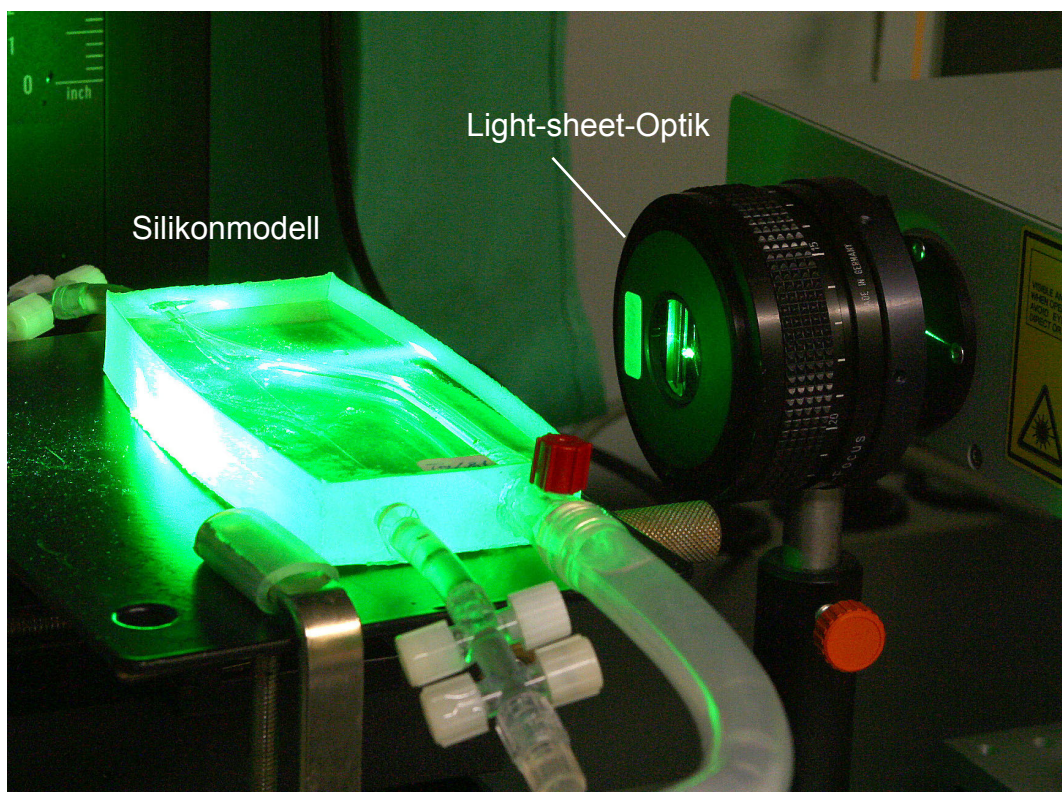


Abb. 9. Durch die sogenannte Light-sheet-Optik wurde das rund einfallende Laserlicht so umgelenkt, dass eine parallele Lichtebene (engl. light sheet) entstand.

Durch die Verwendung von zwei gepulsten Lasern konnten zwei Aufnahmen mit einem extrem kurzen zeitlichen Abstand von $100\text{ }\mu\text{s}$ hergestellt werden. Die Bilder wurden mit einer CCD-Kamera (charge coupling device) aufgenommen, welche mit einem 135 mm Makroobjektiv (Sigma EX 105 mm 1: 2.8, Fa. Sigma, Rödermark) und einem 532 nm Filteraufsatz ausgestattet war. Durch den Filter wurde von der Kamera lediglich das vom Laser emittierte Licht aufgenommen. In die Modellflüssigkeit wurden Glassphären mit einer mittleren Größe von $5\text{--}13\text{ }\mu\text{m}$ (Sphericel, Potters Industries, Parsippany, USA) eingeschwemmt, die das Laserlicht reflektierten (Abb. 10).

Die Triggerung der Zeiteinheit des Lasers erfolgte mit Hilfe des Ausgangssignals des Flowmeters (Abb. 11). Um die gesamte Herzaktion abzubilden, wurden beginnend mit dem systolischen Flussanstieg zehn konsekutive Messungen in 100 ms Abständen zwischen 50 ms und 950 ms durchgeführt. Bei einer Schlagfrequenz von $60/\text{min}$ betrug die Dauer der gesamten Herzaktion 1000 ms . Das Ende der Systole lag bei 450 ms , entsprechend einer Systolendauer von 45% .

Die Verwendung eines gepulsten Lasers erlaubte die Aufnahme von zwei Bildern in extrem

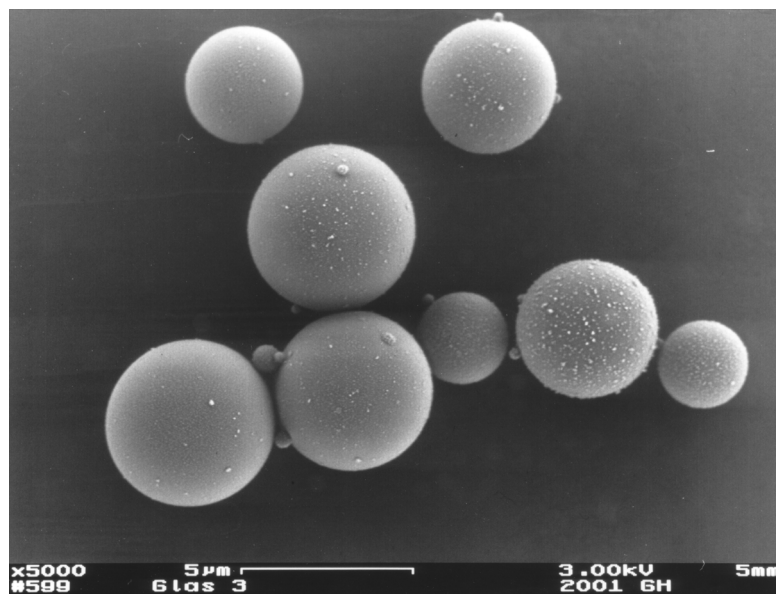


Abb. 10. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der Glassphären, welche als Tracer-Partikel zur Flüssigkeit beigegeben wurden. Das Streulicht dieser Partikel wird für die Berechnung der lokalen Geschwindigkeitsvektoren verwendet.

kurzen zeitlichen Abständen (bis $10\ \mu\text{s}$). Hierdurch entstanden zwei Aufnahmen mit einem zeitlich komplementären Partikelmuster (Abb. 12). Zur weiteren Auswertung wurden die Bilder in sogenannte Interrogationsareale (Größe 32×32 Pixel) aufgeteilt (Abb. 13). Mit einem Kreuzkorrelationsalgorithmus wurde nun der Hauptvektor jedes einzelnen Interrogationsquadrates berechnet (Davis 6.0, Fa. Lavision, Göttingen). Die Geschwindigkeitsvektoren wurden mit Hilfe von Pfeildiagrammen dargestellt, wobei die Länge des Vektors der Geschwindigkeit entsprach. Mit dem vorgestellten Aufbau ließen sich 1200 Geschwindigkeitsvektoren innerhalb eines Bereiches von $1\ \text{cm}^2$ erhalten. Der wesentlichste Vorteil der

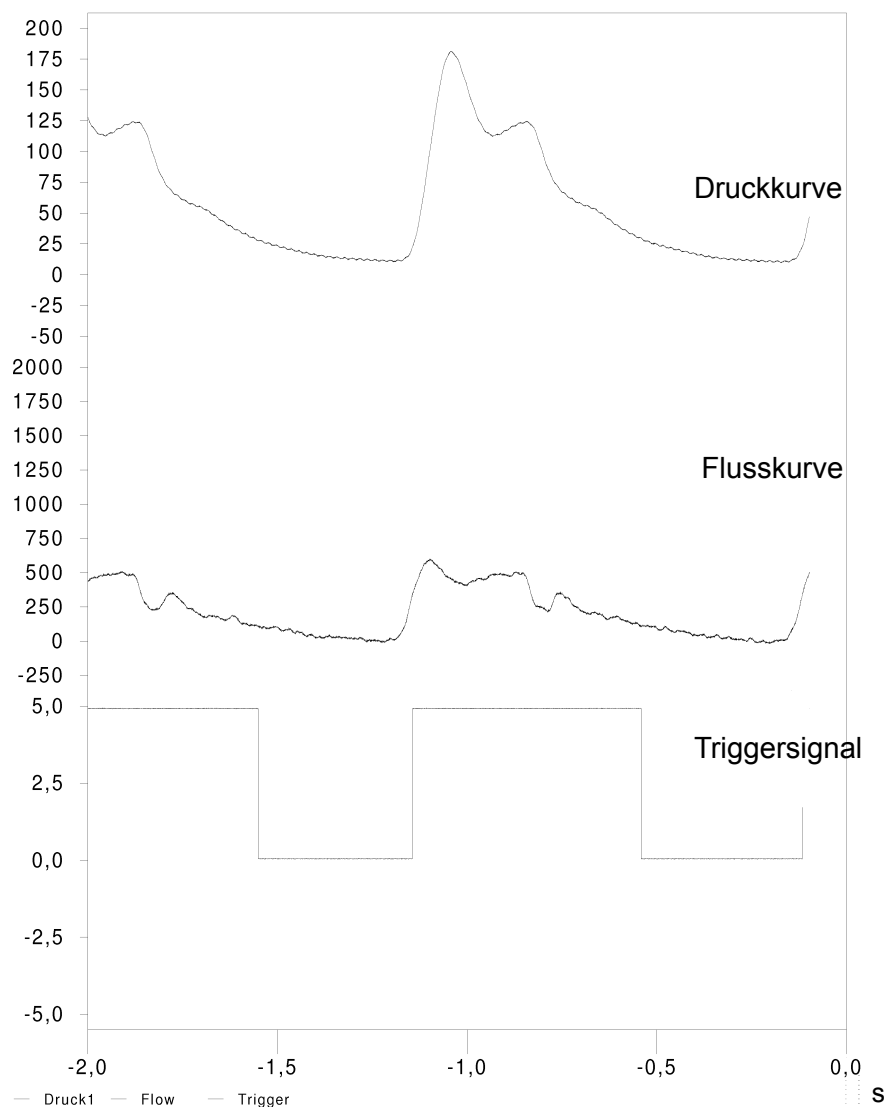


Abb. 11. Originalregistrierung von Druck- und Flusskurven des Modellkreislaufes. Das gezeigte Triggersignal wurde zur Steuerung des Lasers verwendet. Durch die Triggerung wurde die gezielte schrittweise Erfassung des gesamten Herzzyklus zum Vergleich der drei Anastomosenformen möglich.

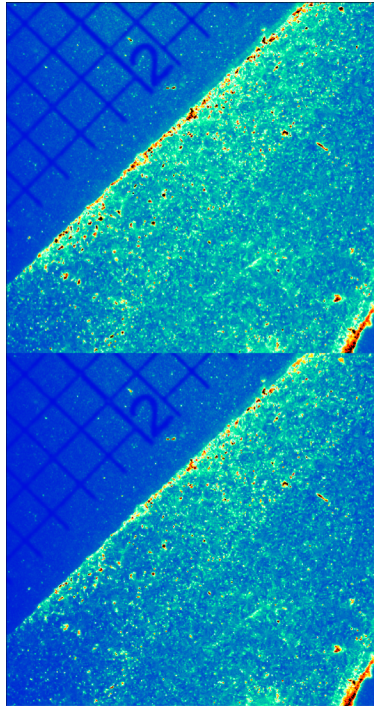


Abb. 12. Ausschnitt aus dem Einstrombereich der Taylor-Patch-Anastomose. Die Bildinformationen der beiden Aufnahmen, welche im Abstand von $500\ \mu\text{s}$ entstanden, wurden mit Hilfe von Kreuzkorrelationsalgorithmen weiterverarbeitet, um die lokalen Geschwindigkeiten innerhalb von Interrogationsarealen zu berechnen. Die endgültigen Interrogationsareale hatten in der vorgelegten Arbeit eine Größe von 32×32 Pixel.

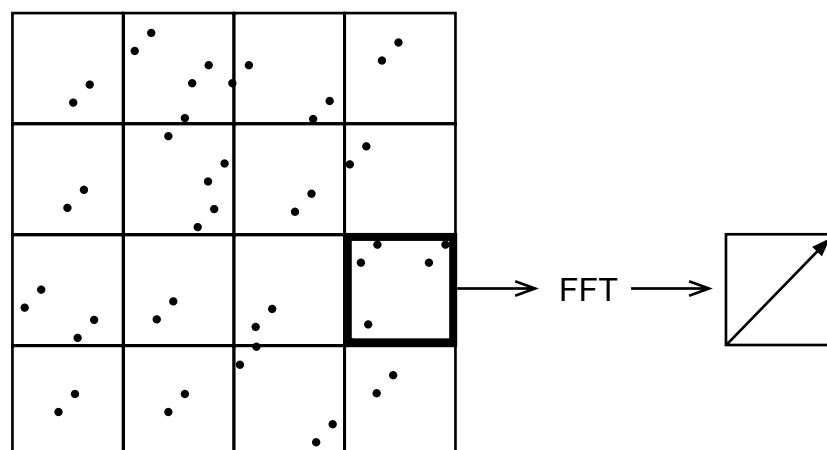


Abb. 13. Die Partikelverschiebungen zwischen beiden Belichtungen wurden für jedes Interrogationsareal individuell berechnet. Lokale Geschwindigkeiten und Richtungen der Fluidpartikel wurden mit Hilfe von Pfeildiagrammen dargestellt, wobei die Pfeillänge proportional zur gemessenen Geschwindigkeit war.

PIV lag in der Möglichkeit begründet, das gesamte Strömungsfeld zeitgleich aufzunehmen und abzubilden. Um die lokalen Geschwindigkeiten für den gesamten Anastomosenbereich in hoher Auflösung zu erhalten, wurden die Anastomosen durch Messungen an mehreren, sich überlagernden Orten abgebildet. Die einzelnen Messorte wurden anschließend mit einer Bildverarbeitungs-Software (Photoshop 6.0, Fa. Adobe, San Jose, USA) zusammengesetzt, um die gesamte Anastomose darzustellen (Beispiel Abb. 22).

Mit Hilfe von Differentialgleichungen wurden darüber hinaus aus den Geschwindigkeitsvektoren die folgenden, fluiddynamisch relevanten, Parameter berechnet. Neben den lokalen Scherraten (Gl. 1) und dem Scherstress (Gl. 2) schien vor allem die Rotation der Fluidpartikel in z-Richtung (vorticity, Gl. 3) zur Beschreibung von komplexen Flussmustern geeignet.

$$\text{Scherrate} = h = \frac{\partial V_y}{\partial x} + \frac{\partial V_x}{\partial y} \quad (\text{Gl. 1})$$

$$\text{Scherstress} = \tau = \nu \cdot \frac{\partial V_y}{\partial x} + \frac{\partial V_x}{\partial y} \quad (\text{Gl. 2})$$

Gl. 1, 2: Die partialen Ableitungen der lokalen Geschwindigkeits- ($\partial V_{x,y}$) nach den Richtungskomponenten ($\partial x,y$) wurden zur Berechnung der Scherraten und des Scherstress herangezogen. ν = kinematische Viskosität

$$\text{Vorticity} = \omega_z = \frac{\partial V_y}{\partial x} - \frac{\partial V_x}{\partial y} \quad (\text{Gl. 3})$$

Gl.3: Berechnung der Vorticity (Rotation in z-Richtung) aus den Ableitungen der Geschwindigkeits- und Richtungskomponenten.

Die Einbringung von künstlichen Aufweitungen, wie Anastomosen, in Röhrenkreisläufe führt zwangsläufig zu Energieverlusten. Es wurde daher in der vorliegenden Arbeit versucht, unter Verwendung der Bernoullischen Gleichung (Gl. 4), diese Verluste zu quantifizieren, um die unterschiedlichen Anastomosenformen auch hinsichtlich der entstandenen Energieverluste zu vergleichen. Da die Gleichung lediglich für nicht-pulsatile Strömungen gilt, wurden die systolischen und diastolischen Geschwindigkeiten für die Berechnung gemittelt.

Die Angabe der Energieverluste erfolgte in Meter (m), entsprechend der äquivalenten Rohrlänge, welche einen vergleichbaren Energieverlust verursacht.

$$\text{Energieverlust} = h_L = \frac{P_1}{\rho g} + \frac{V_1^2}{2g} - \frac{P_2}{\rho g} + \frac{V_2^2}{2g} \quad (\text{Gl. 4})$$

Gl. 4: Berechnung des Energieverlustes mit Hilfe der Bernoullischen Gleichung.
 P_1 = Druckhöhe Einstrom, P_2 = Druckhöhe Ausstrom, V_1 = Einstromgeschwindigkeit,
 V_2 = Ausstromgeschwindigkeit, ρ = Dichte, g = Erdbeschleunigung

III. Ergebnisse

III.1. Impedanzmessung - nativ

Die hydraulische Impedanz wurde bei insgesamt 70 femoro-poplitealen und 66 femoro-cruralen Bypassanlagen gemessen. Die Ergebnisse reflektierten das größere Abstromgebiet der poplitealen Anschlussgebiete im Vergleich zu den isolierten cruralen Gefäßen (Tab. 3,4). So betrugen die mit dem EBF-Verfahren gemessenen Druckwerte bei poplitealen Anschlüssen im Mittel 86 ± 2 mmHg und bei cruralen Bypässen 80 ± 3 mmHg ($p = \text{n.s.}$). Die Flussraten, welche bei femoro-poplitealen Anschlüssen gemessen wurden, waren mit mittleren 183 ± 14 ml/min deutlich höher als bei den cruralen Bypässen, die im Mittel Flussraten von 135 ± 11 ml/min aufwiesen ($p < 0.01$). Der lineare Strömungswiderstand (input impedance) von poplitealen Bypässen betrug im Mittel $0,66 \pm 0,06$ mmHg/ml/min (peripheral resistance units, PRU), während er bei cruralen Anschlüssen nur geringfügig höher bei $0,8 \pm 0,07$ PRU lag ($p = \text{n.s.}$). Auch der Phasenwinkel der ersten Harmonischen,

Bypassanlage	N (%)	Fluss (ml/min)	Druck (mmHg)	PR (mmHg/ml/min)	Z_x (mmHg/ml/min)	Z_0	1. Phasenwinkel
Femoro-popliteal	70	183 ± 14	86 ± 2	$0,66 \pm 0,1$	$0,68 \pm 0,06$	$0,26 \pm 0,2$	$-25^\circ \pm 2^\circ$
Supragenua	47 (67,1)	206 ± 19	83 ± 3	$0,56 \pm 0,1$	$0,63 \pm 0,08$	$0,23 \pm 0,01$	$-23^\circ \pm 2^\circ$
Infragenua	23 (32,8)	134 ± 13	90 ± 4	$0,85 \pm 0,1$	$0,79 \pm 0,08$	$0,32 \pm 0,04$	$-29^\circ \pm 4^\circ$
Femoro-crural	66	135 ± 11	80 ± 3	$0,86 \pm 0,1$	$0,84 \pm 0,1$	$0,32 \pm 0,02$	$-28^\circ \pm 2^\circ$
A. tibialis anterior	32 (48,5)	124 ± 13	82 ± 4	$0,91 \pm 0,1$	$0,89 \pm 0,12$	$0,30 \pm 0,02$	$-29^\circ \pm 3^\circ$
A. tibialis posterior	30 (45,5)	150 ± 18	76 ± 3	$0,81 \pm 0,2$	$0,77 \pm 0,14$	$0,34 \pm 0,04$	$-25^\circ \pm 3^\circ$
A. fibularis	4 (6)	95 ± 18	102 ± 10	$0,89 \pm 0,3$	$0,87 \pm 0,12$	$0,33 \pm 0,04$	$-38^\circ \pm 11^\circ$

Tab. 3. Hämodynamische Variablen, die während 136 femoro-infrainguinaler Bypassanlagen mit dem EBF-System gemessen wurden (Mittelwerte \pm SEM). PR = Peripherer Widerstand (PRU, mmHg/ml/min), Z_x = Input Impedanz, Z_0 = Charakteristische Impedanz, 1. Phasenwinkel = Höhe des Winkels der ersten Harmonischen.

Bypassanlage	N (%)	Fluss (ml/min)		Druck (mmHg)		Z _x (mmHg/ml/min)				Z ₀		1. Phasenwinkel	
		Prä PGE ₁	Post PGE ₁	Prä PGE ₁	Post PGE ₁	Prä PGE ₁	Post PGE ₁	Prä PGE ₁	Post PGE ₁	Prä PGE ₁	Post PGE ₁	Prä PGE ₁	Post PGE ₁
Femoro-popliteal	58	189 ± 15	227 ± 16	85 ± 2	73 ± 2	0,66 ± 0,06	0,41 ± 0,03	0,27 ± 0,02	0,27 ± 0,02	-24° ± 2°	-16° ± 2°		
Supragenua (P1)	41 (70,7)	208 ± 20	253 ± 19	84 ± 3	71 ± 2	0,58 ± 0,08	0,34 ± 0,03	0,24 ± 0,01	0,23 ± 0,1	-22° ± 2°	-14° ± 2°		
Infragenua (P3)	17 (29,3)	141 ± 15	168 ± 21	88 ± 5	80 ± 4	0,71 ± 0,08	0,57 ± 0,08	0,36 ± 0,04	0,37 ± 0,1	-25° ± 4°	-18° ± 4°		
Femoro-crural	57	130 ± 10	158 ± 14	81 ± 3	74 ± 2	0,87 ± 0,1	0,70 ± 0,1	0,33 ± 0,02	0,33 ± 0,03	-29° ± 2°	-23° ± 2°		
A, tibialis anterior	27 (47,4)	123 ± 14	152 ± 18	82 ± 5	73 ± 4	0,92 ± 0,14	0,75 ± 0,14	0,31 ± 0,03	0,32 ± 0,03	-29° ± 3°	-23° ± 3°		
A, tibialis posterior	26 (45,6)	140 ± 16	159 ± 21	77 ± 3	72 ± 3	0,74 ± 0,1	0,66 ± 0,11	0,35 ± 0,04	0,34 ± 0,04	-27° ± 3°	-22° ± 2°		
A, fibularis	4 (7)	95 ± 18	126 ± 24	102 ± 10	96 ± 9	0,88 ± 0,28	0,64 ± 0,19	0,33 ± 0,08	0,38 ± 0,11	-38° ± 11°	-25° ± 10°		

Tab. 4: Hämodynamische Variablen, die vor und 5 Minuten nach Applikation von 10 µg Prostaglandin E₁ während 115 infrainguinaler Bypassanlagen gemessen wurden (Mittelwerte ± SEM). Z_x = Input Impedanz = Peripherer Widerstand (PRU), Z₀ = Charakteristische Impedanz, 1. Phasenwinkel = Höhe des Winkels der ersten Harmonischen.

der dem pulsatilen Grundwiderstand entspricht, war bei cruralen Gefäßen in der Regel negativer, im Mittel $-28^\circ \pm 2^\circ$, als bei femoro-poplitealen Anschlussgefäßen, die einen mittleren Winkel von $-25^\circ \pm 1^\circ$ aufwiesen ($p = \text{n.s.}$). Die Charakteristische Impedanz der poplitealen Anschlussgefäße, die in erster Linie vom Lumen und den elastischen Eigenschaften der Gefäße abhängt, war bei den cruralen Anschlüssen signifikant höher mit $0,84 \pm 0,1$ als bei poplitealen Gefäßen, die eine mittlere Z_0 von $0,26 \pm 0,02$ aufwiesen ($p < 0,05$). Die Ergebnisse der selektiven cruralen Messungen nach ante- und retrograd wurden in Tabelle 5 wiedergegeben. Hier waren insbesondere die mittleren Flussraten nach ante- und retrograd von Bedeutung. Es zeigte sich, dass nach retrograd im Mittel 71 ± 7 ml/min sowie nach antegrad 76 ± 8 ml/min abflossen, welches einer Flussaufteilung von 1:1 entsprach.

crurale EBF Messrichtung	N	Fluss (ml/min)	Druck (mmHg)	PR (mmHg/ml/ min)	Charakteristi- sche Impedanz	1. Phasen- winkel
beide geöffnet	66	135 ± 10	81 ± 2	$0,83 \pm 0,01$	$0,32 \pm 0,02$	$-28^\circ \pm 2^\circ$
nach proximal geöffnet		71 ± 7	81 ± 2	$1,5 \pm 0,1$	$0,46 \pm 0,03$	$-39 \pm 4^\circ$
nach distal geöffnet		76 ± 8	82 ± 2	$1,44 \pm 0,1$	$0,42 \pm 0,03$	$-39^\circ \pm 3^\circ$
post PGE₁ gesamt	57	158 ± 13	74 ± 2	$0,8 \pm 0,1$	$0,33 \pm 0,02$	$-22^\circ \pm 2^\circ$
nach proximal geöffnet		87 ± 9	73 ± 3	$1,77 \pm 0,4$	$0,43 \pm 0,04$	$-32^\circ \pm 4^\circ$
nach distal geöffnet		83 ± 11	71 ± 3	$1,8 \pm 0,4$	$0,43 \pm 0,04$	$-34^\circ \pm 3^\circ$

Tab. 5. Ergebnisse der selektiven distalen Messungen in Richtung des ante- und retrograden Ausstroms vor und Prostaglandinapplikation. Es zeigte sich im Bereich der cruralen Gefäße eine Flussaufteilung von 1:1, welche auch nach der induzierten Vasodilatation noch nachweisbar war.

III.1.1. Primäre und sekundäre Offenheitsraten

Die mittlere Nachbeobachtungszeit der Patienten betrug 14 ± 1 Monate (1 Woche bis 36 Monate). Die primären Offenheitsraten der femoro-poplitealen und cruralen Bypässe lagen nach 3 Jahren auf einem vergleichbaren Niveau bei 44% und 41% ($p = \text{n.s.}$, Abb. 14). Die sekundären Offenheitsraten der femoro-poplitealen Anschlüsse nach 3 Jahren hingegen waren mit 60% signifikant höher als die der cruralen Bypässe, welche lediglich 46% betrugen ($p < 0,05$).

Insgesamt 15 Patienten starben während der Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten und weitere acht Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, da das erforderliche Follow-

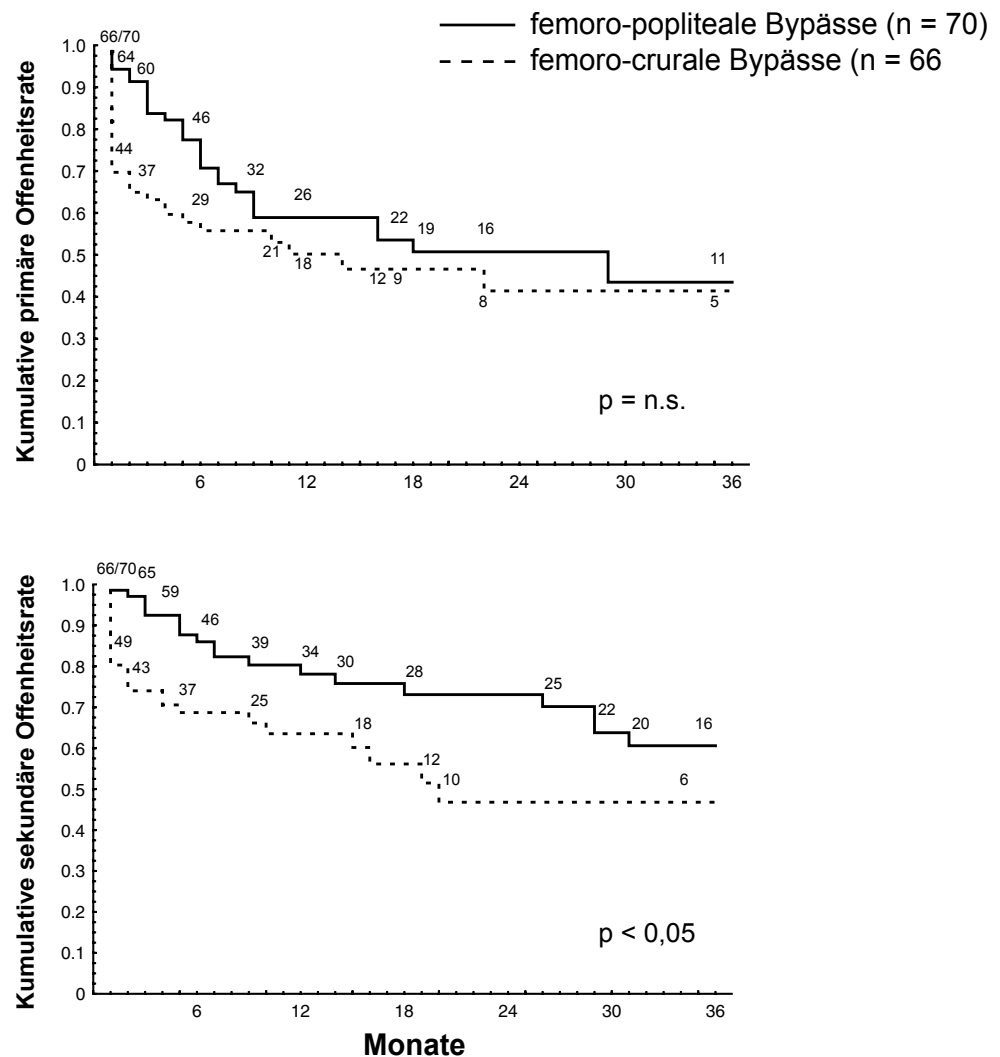


Abb. 14. Primäre und sekundäre Offenheitsraten von 70 femoro-poplitealen und 66 femoro-cruralen PTFE-Bypässen. Während die primären Offenheitsraten auch nach drei Jahren noch vergleichbar waren, so zeigte sich für die sekundäre Offenheit ein statistisch signifikanter Unterschied.

up-Programm entweder nicht vollständig durchgeführt werden konnte oder die Patienten den Wohnort wechselten, beziehungsweise an weiteren Untersuchungen nicht mehr teilnehmen wollten. Die Rate der Major-Amputationen betrug 5% ($n = 7$).

Bei der Untersuchung der Korrelation der Offenheitsraten der Bypässe mit den gemessenen hämodynamischen Parametern zeigte sich, dass lediglich der erste Phasenwinkel signifikant mit der Offenheitsrate der Bypässe verknüpft war. Weder der Druck noch die Flussraten oder der periphere Widerstand zeigte eine signifikante Verbindung zur Langzeitprognose. Eine Phasenverschiebung von $< -40^\circ$ hingegen war, wie im folgenden gezeigt wird, mit einer signifikant schlechteren Offenheitsrate sowohl von femoro-poplitealen als auch cruralen Bypässen verbunden (Abb. 15).

III. 1.2. Offenheitsraten femoro-poplitealer Bypässe in Abhängigkeit vom Wellenwiderstand

Die primären und sekundären Offenheitsraten für femoro-popliteale Bypässe mit einem niedrigeren Wellenwiderstand, der durch einen ersten Phasenwinkel von $> -40^\circ$ charakterisiert wurde ($n = 57$), betrugen $45 \pm 1\%$ und $65 \pm 2\%$ (Abb. 15, 16). Für Bypässe mit einem hohen Wellenwiderstand, entsprechend einem ersten Phasenwinkel $< -40^\circ$ ($n = 13$), waren die primären und sekundären Offenheitsraten mit $37 \pm 1\%$ sowie $39 \pm 1\%$ deutlich geringer ($p_{\text{prim}} = \text{n.s.}$, $p_{\text{sek}} < 0,01$). Eine vergleichbare Relation bestätigte sich für die Bypassüberlebenszeit. Das mittlere Bypass-Survival für femoro-popliteale Rekonstruktionen mit einem Winkel $> -40^\circ$ betrug 23 ± 2 Monate (primär; 29 ± 2 Monate sekundär), während es für einen Winkel $< -40^\circ$ mit 15 ± 4 Monaten (primär; 20 ± 4 Monate sekundär) deutlich verkürzt war.

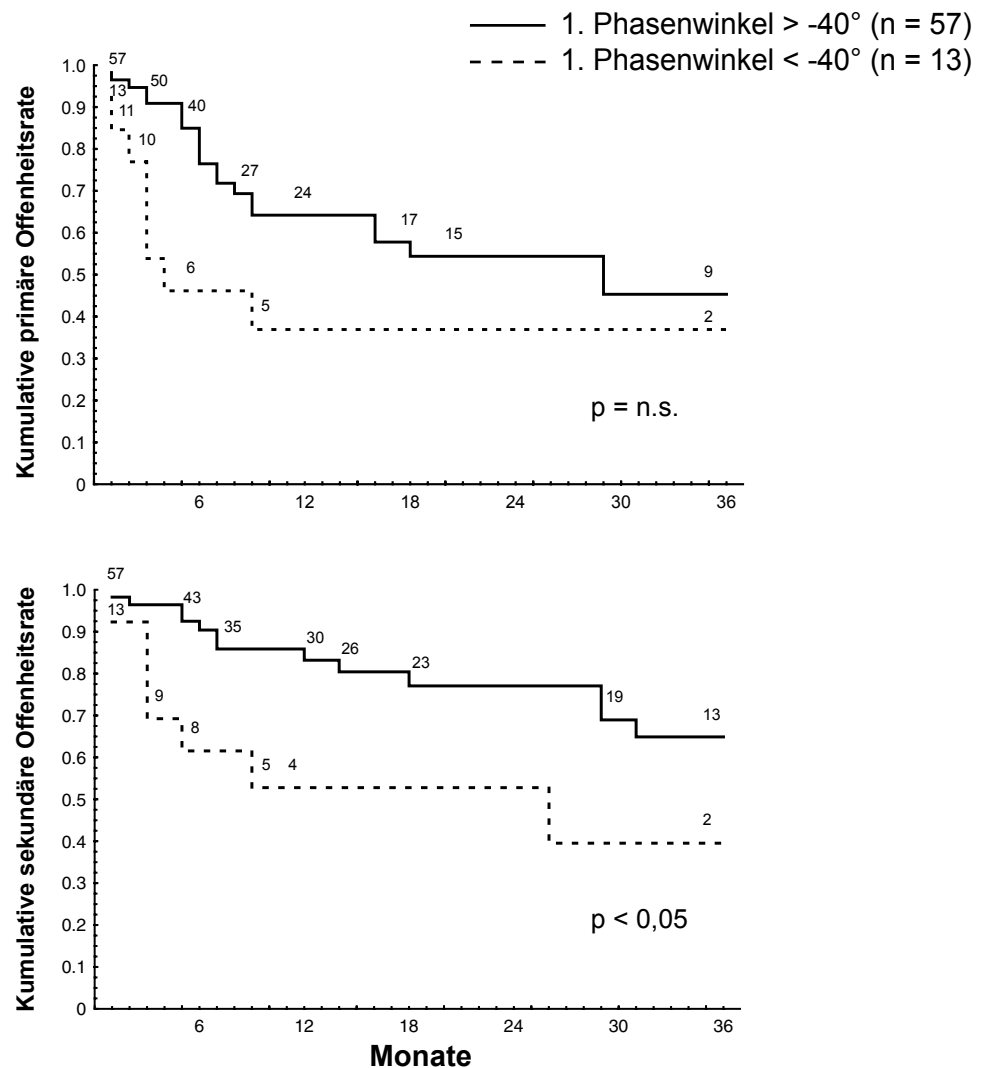


Abb. 15. Die sekundären Offenheitsraten von femoro-poplitealen PTFE-Bypässen mit einem günstigen Wellenwiderstand (1. Winkel $> -40^\circ$) waren statistisch signifikant besser als bei Bypässen, die einen ungünstigen Phasenwinkel aufwiesen. Für die primären Offenheitsraten war dieser Unterschied jedoch statistisch nicht signifikant.

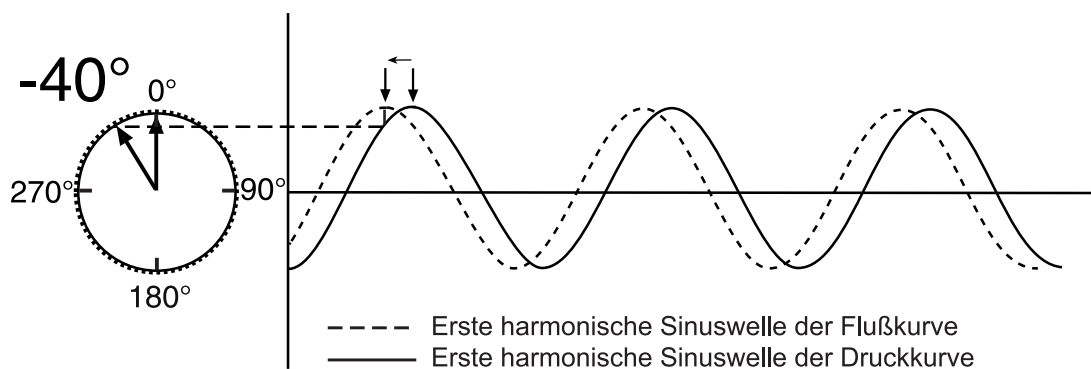


Abb. 16. Eine Phasenverschiebung $< -40^\circ$ war mit einer signifikant schlechteren Bypassprognose verbunden. Hierbei kam es zu einer deutlich sichtbaren Verschiebung zwischen Druck -und Flusskurven.

III.1.3. Offenheitsraten femoro-cruraler Bypässe in Abhängigkeit vom Wellenwiderstand

Noch deutlicher als bei den femoro-poplitealen Rekonstruktionen zeigte sich der Einfluss des hohen Wellenwiderstandes auf femoro-crurale Bypassanlagen (Abb. 17). Die primären und sekundären Offenheitsraten für crurale Bypässe mit einem niedrigen Wellenwiderstand (Winkel $> -40^\circ$, $n = 53$) betrugen $49 \pm 1\%$ und $61 \pm 2\%$. Für crurale Bypässe mit einem hohen Wellenwiderstand (Winkel $< -40^\circ$, $n = 13$) fanden sich dagegen signifikant niedrigere primäre und sekundäre Offenheitsraten von lediglich $15 \pm 1\%$ und 0% ($p < 0,01$).

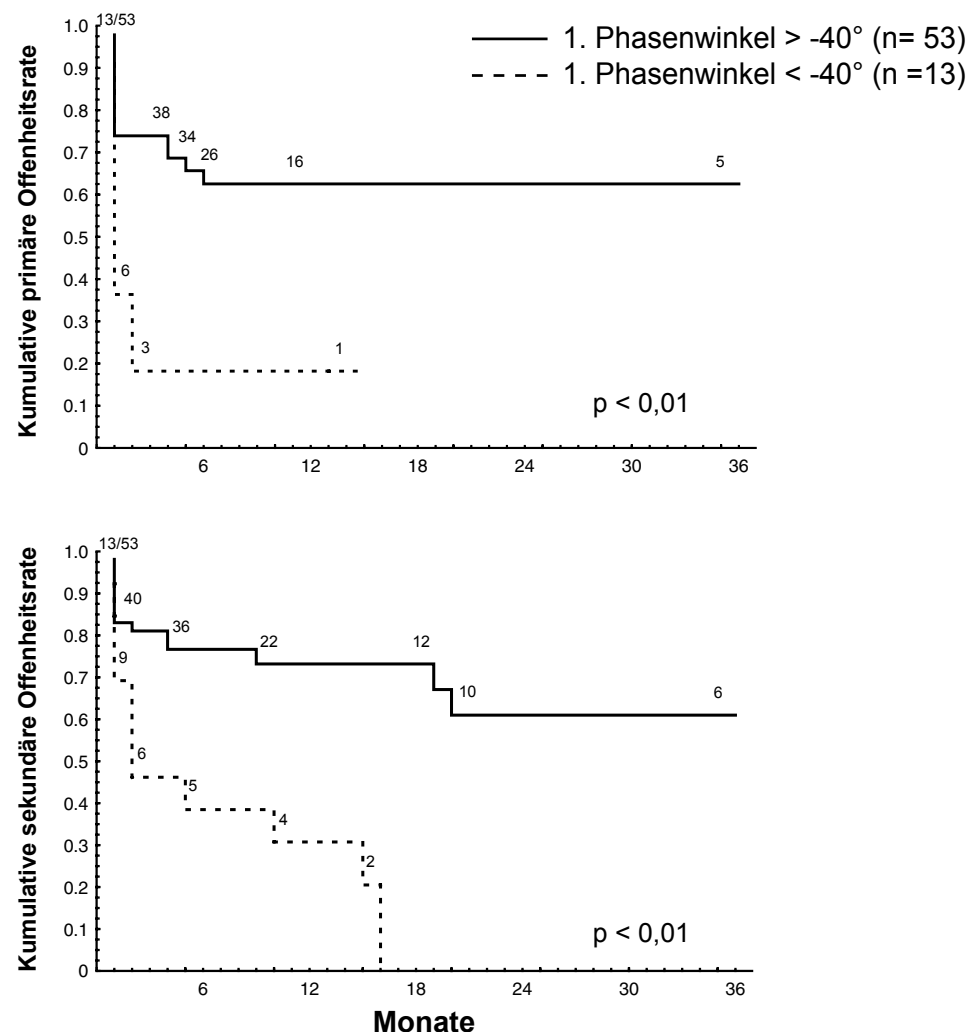


Abb. 17. Sowohl die primären als auch die sekundären Offenheitsraten femoro-cruraler PTFE-Bypässe, die zu Abstromgebieten mit einem hohen Wellenwiderstand geführt wurden (1. Winkel $< -40^\circ$), waren signifikant schlechter als bei einem günstigen Widerstand. Sämtliche Bypässe, die einem Winkel von $< -40^\circ$ ausgesetzt wurden, waren innerhalb von 16 Monaten verschlossen.

Die mittlere Bypassüberlebenszeit femoro-cruraler Grafts mit einem Winkel $> -40^\circ$ betrug dementsprechend 21 ± 2 Monate (primär; 26 ± 2 Monate sekundär), während sie sich bei Phasenwinkeln $< -40^\circ$ auf 4 ± 1 Monate (primär; 7 ± 2 Monate sekundär) verkürzte. Sämtliche Bypässe mit einer Phasenverschiebung von $< -40^\circ$ waren innerhalb von 16 Monaten verschlossen.

III.2. Impedanzmessung - nach Prostaglandinapplikation

Der mittlere Perfusionsdruck im EBF-System sank bei femoro-poplitealen Anschlussgefäßen nach der Prostaglandinapplikation infolge der induzierten Vasodilatation von 85 ± 2 auf 73 ± 2 mmHg und bei cruralen Gefäßen von 81 ± 3 auf 74 ± 2 mmHg (Tab. 5). Mit Ausnahme der A. tibialis posterior war der induzierte Druckabfall in allen Fällen statistisch signifikant (Abb. 18). Ein Abfall des systemischen Blutdruckes ließ sich jedoch in keinem Fall nachweisen.

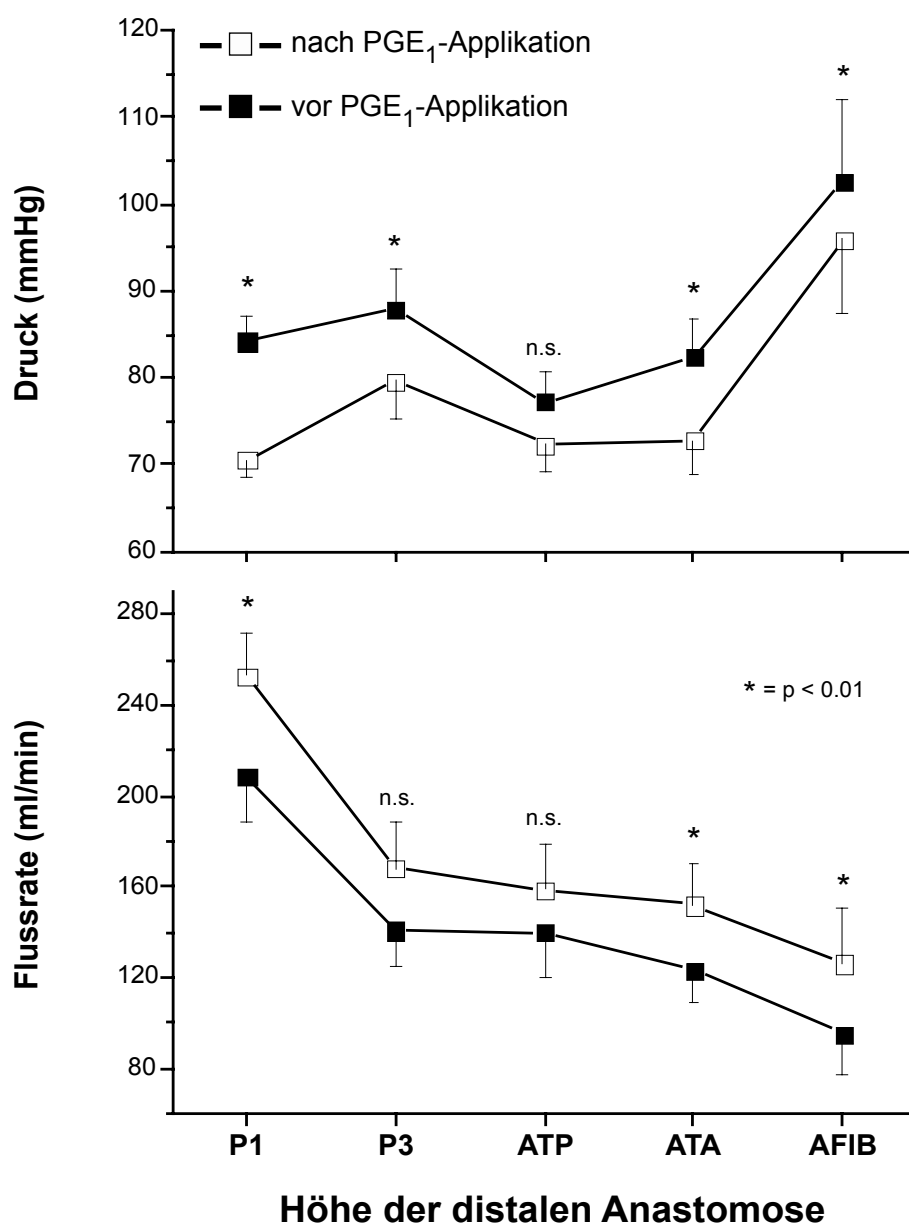


Abb. 18. Änderungen des Perfusionsdruckes und der Flussraten im EBF-System nach Applikation von $10 \mu\text{g}$ PGE₁. Die induzierte Vasodilatation führte zu einem deutlichen Druckabfall, der mit einem gleichzeitigen Anstieg der volumetrischen Flussraten verbunden war.

Die mittlere Flussrate stieg dagegen in der Regel deutlich nach Prostaglandingabe an. Bei poplitealen Anschlüssen (P₁- und P₃-Segment) stieg der mittlere Fluss innerhalb des EBF-Systems von 189 ± 15 auf 227 ± 16 ml/min sowie von 130 ± 10 auf 158 ± 14 ml/min bei femoro-cruralen Gefäßen. Der periphere Widerstand (Input-Impedanz) sank nach der Vasodilatation von $0,66 \pm 0,06$ auf $0,41 \pm 0,03$ PRU bei poplitealen und von $0,87 \pm 0,1$ auf $0,7 \pm 0,1$ PRU bei cruralen Anschlussgefäßen (Abb. 19). Der Abfall des Widerstandes war

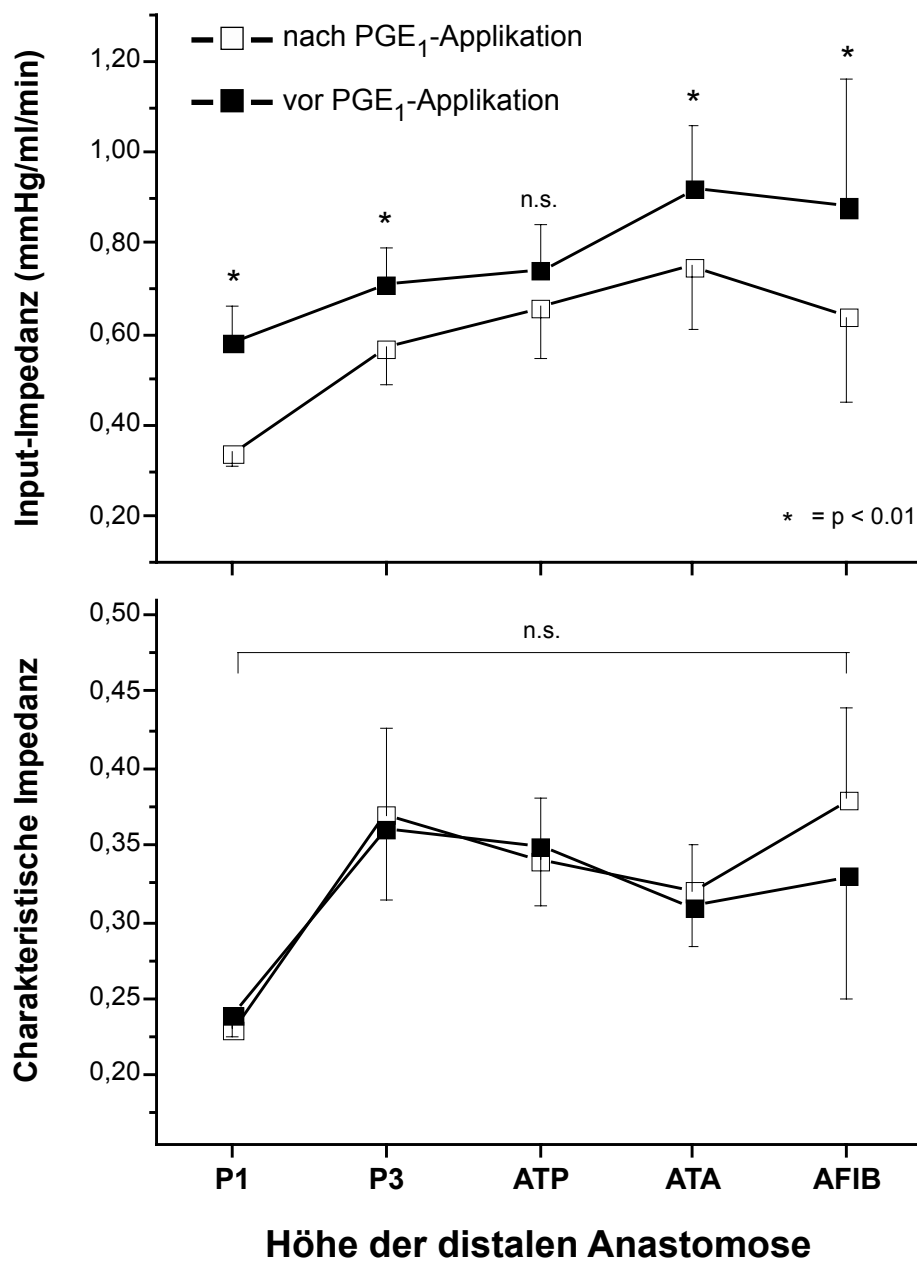


Abb. 19. Änderungen der Input-Impedanz (linearer Strömungswiderstand) sowie der Charakteristischen Impedanz nach PGE₁-Applikation. Während der periphere Widerstand infolge der Vasodilatation deutlich sank, blieb die Charakteristische Impedanz auf ihrem Niveau vor der Prostaglandingabe.

mit Ausnahme der A. tibialis posterior ebenfalls in allen Fällen statistisch signifikant.

Die Mittelwerte der Charakteristischen Impedanz (Z_0) hingegen blieben auf ihrem Niveau vor der Prostaglandingabe und zeigten keine Reaktion auf die Vasodilatation (Tab. 5).

Dieses Ergebnis war jedoch erwartet, da die Z_0 einer elastischen Materialkonstante ähnelt, die vom Gefäßtonus unabhängig sein sollte.

Der Mittelwert des ersten Phasenwinkels, als Indikator des Wellenwiderstandes, zeigte eine ausgeprägte Prostaglandinreaktion, welche in allen Fällen statistisch hoch signifikant war (Abb. 20). So stieg der erste Winkel im Mittel von $-24 \pm 2^\circ$ auf $-16 \pm 2^\circ$ bei femoropoplitealen Anschlüssen sowie von $-29 \pm 2^\circ$ auf $-23 \pm 1^\circ$ bei cruralen Gefäßen.

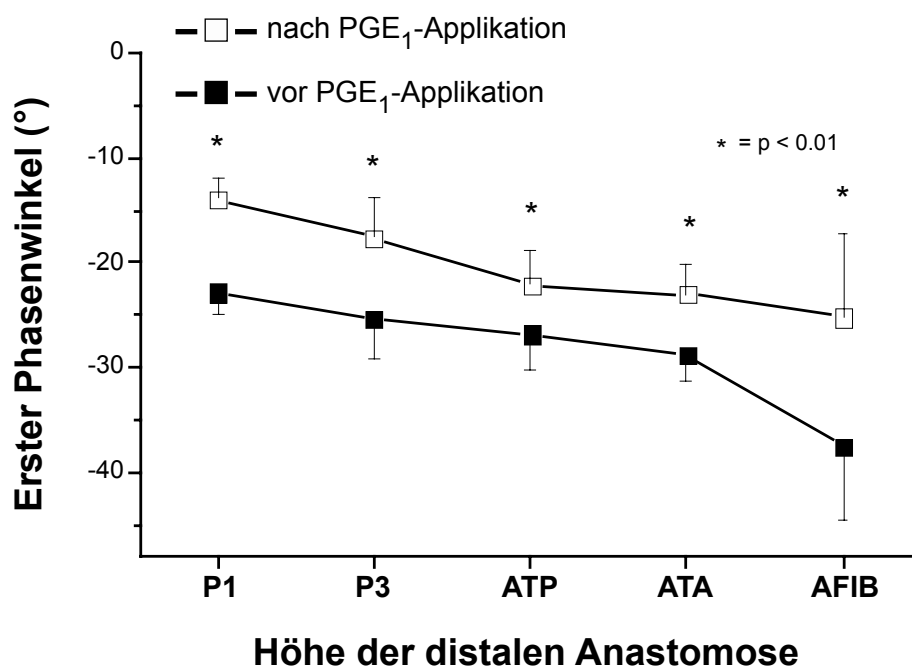


Abb. 20. Die Auswirkungen der PGE₁-induzierten Vasodilatation auf die Höhe des Wellenwiderstandes, der durch den ersten Phasenwinkels charakterisiert wurde. Es zeigte sich ein deutlicher Abfall des 1. Winkels der Prostaglandingabe. Die Änderung war für alle peripheren Anschlusshöhen statistisch signifikant.

III.2.1. Offenheitsraten femoro-poplitealer und -cruraler Bypässe in Abhängigkeit von der Prostaglandinreaktion

Die Ergebnisse der Cox-Regression zeigten, dass weder die prostaglandin-induzierte Abnahme des distalen Perfusionsdruckes, noch die Zunahme der Flussrate mit den Offenheitsraten der Bypässe assoziiert waren. Gleiches galt für den peripheren Widerstand und die Charakteristische Impedanz. Lediglich die Abnahme der Phasenverschiebungen zwischen Druck- und Flusskurven der cruralen Gefäße, nicht jedoch der poplitealen Anschlüsse, war signifikant mit der Bypassprognose verbunden.

Es zeigte sich darüber hinaus, dass bereits eine Abnahme des Phasenwinkels von 1° nach der PGE_1 -Applikation (positive Response) statistisch signifikant mit der Offenheitsrate cruraler Bypässe assoziiert war (Abb. 21). Die primären und sekundären Offenheitsraten der **Responder** innerhalb der Gruppe der femoro-poplitealen Bypässe betrugen $51 \pm 1\%$

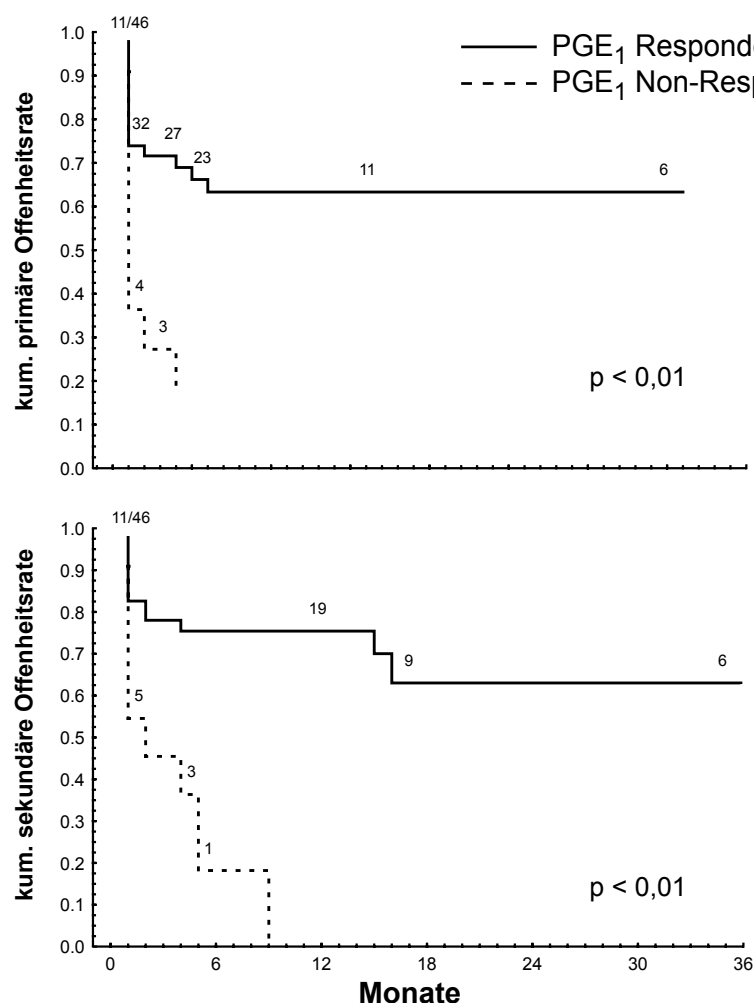


Abb. 21. Die primären und sekundären Offenheitsraten der femoro-cruralen Non-Responder waren signifikant schlechter als bei einer positiven PGE_1 -Reaktion. Sämtliche Bypässe zu Anschlussgebieten, die keine Prostaglandinreaktion zeigten, waren innerhalb von 9 Monaten nach der Operation verschlossen.

und $61 \pm 2\%$, während die Raten der cruralen Responder bei $62 \pm 1\%$ und $63 \pm 1\%$ lagen. Die primären und sekundären Offenheitsraten der femoro-poplitealen **Non-Responder** betrugen dagegen lediglich $21 \pm 1\%$ und $40 \pm 2\%$, sowie $18 \pm 1\%$ und 0% für die cruralen Non-Responder. Während die Unterschiede innerhalb der Gruppe der femoro-poplitealen Bypässe statistisch nicht signifikant waren, so zeigte sich innerhalb der cruralen Bypässe eine hoch signifikante Beziehung ($p < 0,01$). Sämtliche Bypässe zu cruralen Ausstromgebieten, welche nicht mit einer Phasenverkleinerung nach PGE_1 -Applikation reagierten, waren innerhalb von 9 Monaten nach der Anlage verschlossen (Abb. 21). Im Vergleich zu den Ruhewerten der ersten Phasenwinkel, die eine Bypassprognose der ersten 16 Monate zuließen, führte die zusätzliche Berücksichtigung der Prostaglandin-Response zu einer deutlichen Verbesserung der prognostischen Einschätzung von cruralen Bypässen.

III.3. Korrelation von präoperativer Angiographie und hydraulischer Impedanz

Die primären und sekundären Offenheitsraten der Patienten, bei denen die präoperativen Angiographien zur Bewertung vollständig vorlagen ($n = 66$), betrugen für femoro-popliteale Bypässe 44% und 60%, sowie für crurale Bypässe 35% und 45%. Weder mit der Kaplan-Meier-Methode noch mit der Cox-Regressions-Analyse ließ sich eine signifikante Beziehung zwischen angiographischem runoff und der Langzeitprognose der Bypässe herleiten.

Eine angiographisch nachweisbare Stenose der A. iliaca externa lag präoperativ in 18 Fällen (27%) vor sowie eine Stenose der A. femoralis communis in 27 Fällen (41%). Relativ häufig fand sich eine Verengung der A. profunda femoris ($n = 30$, 45%). Eine präoperative Verbesserung des Einstromes durch perkutane transluminale Angioplastie erfolgte in 10 Fällen (15%).

Die gemessenen Durchmesser der Anschlussgefäße wurden in Tabelle 6 dargelegt. Insgesamt waren die poplitealen Gefäße signifikant größer als die cruralen Anschlüsse. Die mittleren Diameter der A. tibialis anterior und A. fibularis waren etwas geringer als die der A. tibialis posterior, wobei der Unterschied statistisch jedoch nicht signifikant war.

Anschlussgefäß	N	angiogr. Diameter (cm)	SCS/ ISCVS- Score	Fluss (ml/min)	Druck (mmHg)	Z_x (mmHg/ ml/min)	Z_0	1. Phasen- winkel
Supragenua	18	$0,51 \pm 0,02$	$3,7 \pm 0,6$	241 ± 35	82 ± 5	$0,45 \pm 0,06$	$0,26 \pm 0,02$	-21 ± 2
Infragenua	9	$0,47 \pm 0,04$	$2,4 \pm 0,7$	98 ± 11	85 ± 7	$0,96 \pm 0,08$	$0,31 \pm 0,06$	-36 ± 4
A. tibialis posterior	19	$0,34 \pm 0,03$	$5,1 \pm 0,6$	135 ± 16	77 ± 3	$0,67 \pm 0,06$	$0,41 \pm 0,05$	-23 ± 3
A. tibialis anterior	18	$0,27 \pm 0,02$	$6 \pm 0,6$	101 ± 16	76 ± 5	$1,1 \pm 0,1$	$0,32 \pm 0,03$	-34 ± 3
A. fibularis	2	$0,26 \pm 0,01$	$8,5 \pm 1,5$	110 ± 20	92 ± 2	$0,52 \pm 0,3$	$0,13 \pm 0,1$	-38 ± 16

Tab. 6. Vergleich der angiographisch ermittelten Gefäßdurchmesser ($n = 66$) mit den intraoperativ gemessenen hämodynamischen Variablen und postoperativ berechneten Impedanzparametern. (Mittelwerte \pm SEM). Z_x = Input Impedanz, Z_0 = Charakteristische Impedanz, 1. Phasenwinkel = Höhe des Winkels der ersten Harmonischen.

Die Analyse der Korrelationen zwischen dem angiographisch beurteilten Abstromwiderstand (Rutherford-Index) und den intraoperativ erhobenen hämodynamischen Parametern zeigte, dass weder die Flussrate noch der Perfusionsdruck in den Anschlussgefäßen hiermit in Beziehung standen (Tab. 7). Gleiches galt für die Input-Impedanz und die Charakteristische Impedanz. Auch der Wellenwiderstand, gemessen als Phasenverschiebung zwischen Druck- und Flusskurve, zeigte keine signifikante Korrelation mit den Angiographien. Lediglich zwischen Angiographie und dem Durchmesser der Anschlussgefäße bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang.

Korrelation	n	angiogr. Diameter	Fluss	Druck	Z_x	Z_0	1. Phasen- winkel
SVS/ISCVS-Score	66	$r = -0,331$ ($p < 0.01$)	$r = -0,07$ ($p = \text{n.s.}$)	$r = -1,41$ ($p = \text{n.s.}$)	$r = -0,06$ ($p = \text{n.s.}$)	$r = 0,008$ ($p = \text{n.s.}$)	$r = -0,01$ ($p = \text{n.s.}$)

Tab. 7. Die Korrelationen zwischen dem von der amerikanischen Gesellschaft für Gefäßschirurgie (SVS/ISCVS) vorgelegten Score zur Klassifikation des angiographischen Abstromwiderstandes und den hämodynamischen Variablen und Impedanzparametern waren, mit Ausnahme des angiographischen Durchmessers, sehr niedrig. r = Rangkorrelationskoeffizient nach Pearson.

III.4. Ergebnisse der Particle Image Velocimetry

III.4.1. Taylor-Patch-Anastomose

Die Flussvisualisierung der Taylor-Patch-Anastomose zeigte einen Zentralstrom mit hohen lokalen Geschwindigkeiten, welcher sich im Anastomosenzentrum in Richtung des ante- und retrograden Ausstroms aufteilte (Abb. 22). Im Bereich der Haube und der Ferse der Anastomose entwickelten sich zwei unterschiedlich große Separationszonen. Die größere Flusseparation entstand im Bereich der Haube und war ab 250 ms (Akzelerationsphase) vollständig ausgebildet. Im zeitlichen Verlauf entwickelte sie sich zu einem im Uhrzeigersinn rotierenden Wirbel mit deutlich höheren Geschwindigkeiten in der Peripherie als im

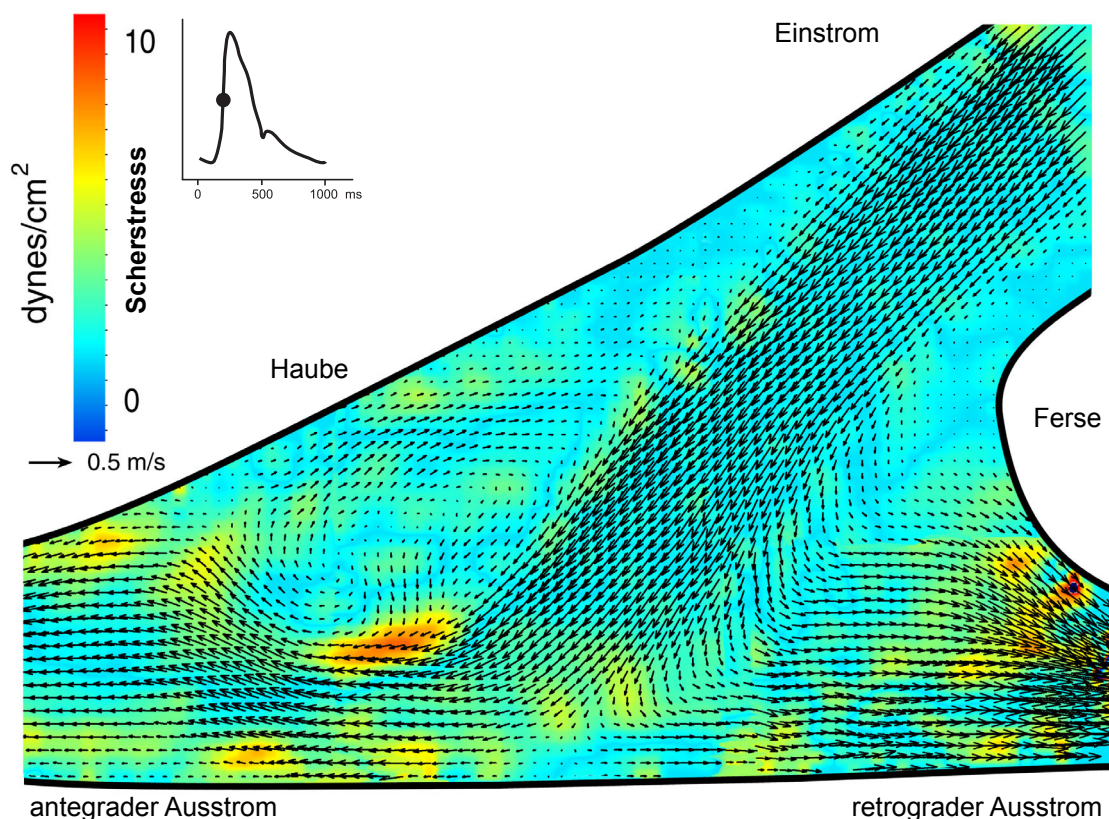


Abb. 22. Rekonstruktion der Taylor-Patch-Anastomose während der Akzelerationsphase des Herzzyklus (250 ms) und einem hohen peripheren Wellenwiderstand. Ein Zentralstrom mit hohen Geschwindigkeiten gelangt in das Zentrum der Anastomose und teilt sich in Richtung des ante- und retrograden Ausstroms auf. Im Bereich der Haube und Ferse der Anastomose fanden sich große Separationsszonen mit niedrigen lokalen Scherraten.

Wirbelzentrum (Abb. 23). Während der größten Ausdehnung der Separationszone zum Zeitpunkt 250 ms umfasste sie eine Fläche von 88 mm², entsprechend 21% der gesamten Anastomosenfläche.

Die kleinere Separation im Bereich der Ferse umspannte demgegenüber lediglich eine Fläche von maximal 16 mm², entsprechend 4% der gesamten Anastomosenfläche.

Im Bereich des Bodens der Anastomose fand sich eine dreieckige Stagnationszone, welche sich infolge der Aufteilung des Zentralstromes in die beiden Ausstromgebiete ausbildete.

Bereiche mit hohem Scherstress waren im Bereich der Übergangszonen zwischen dem Zentralstrom und den Separationen lokalisiert (Tab. 8). Zwischen Zentralstrom und Hauben-Separation fanden sich die höchsten Scherstressbereiche, in denen außerdem hohe negative Schergeschwindigkeiten (engl. strain rates) in Richtung der Separationszonen vorherrschten (Tab. 8). In der Abb. 24 zeigt sich die Entwicklung der hohen Scherstresszonen während der Systole. Im Übergangsbereich zwischen Ferse und Zentralstrom waren Scherstress und Schergeschwindigkeiten geringfügig niedriger. Innerhalb der Separationszonen lagen

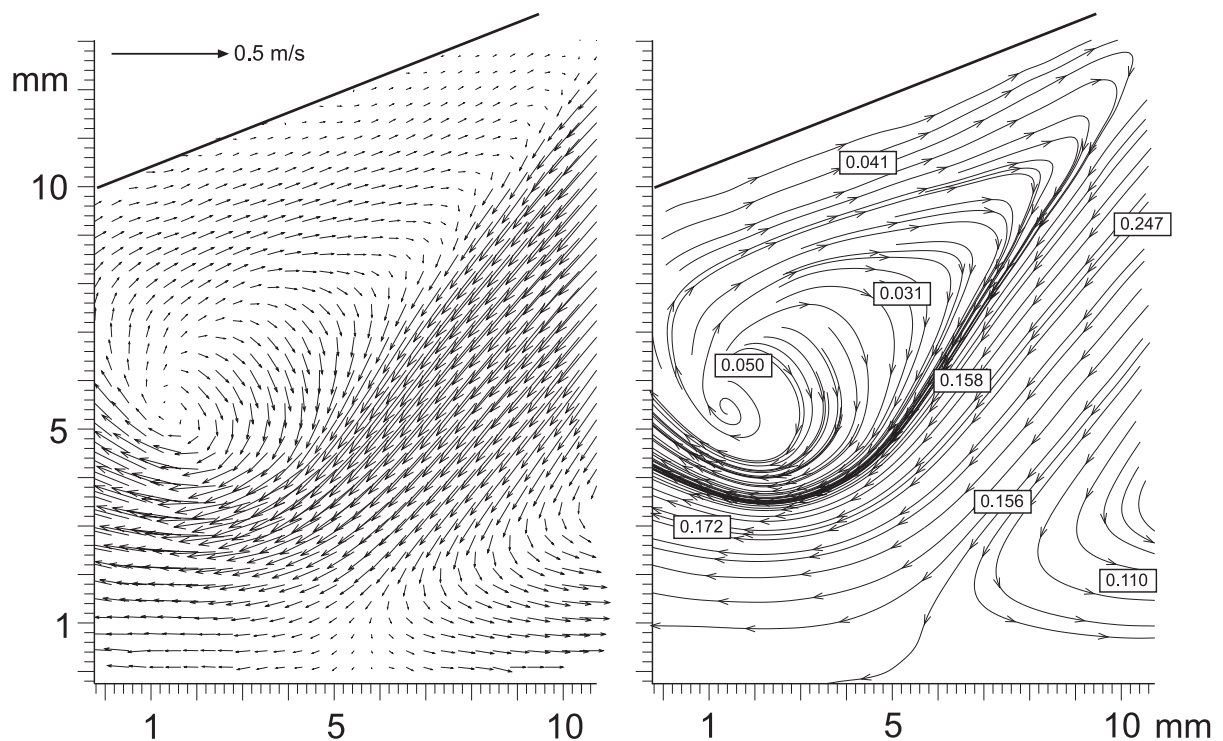


Abb. 23. Vektorfeld und Stromliniendarstellung der zentralen Taylor-Patch-Anastomose. Im Bereich der Haubenseparationszone entwickelte sich ab 250 ms ein retrograd fließender Wirbel, der einen großen Teil des Anastomosenzentrums ausfüllte. Geschwindigkeiten in m/s.

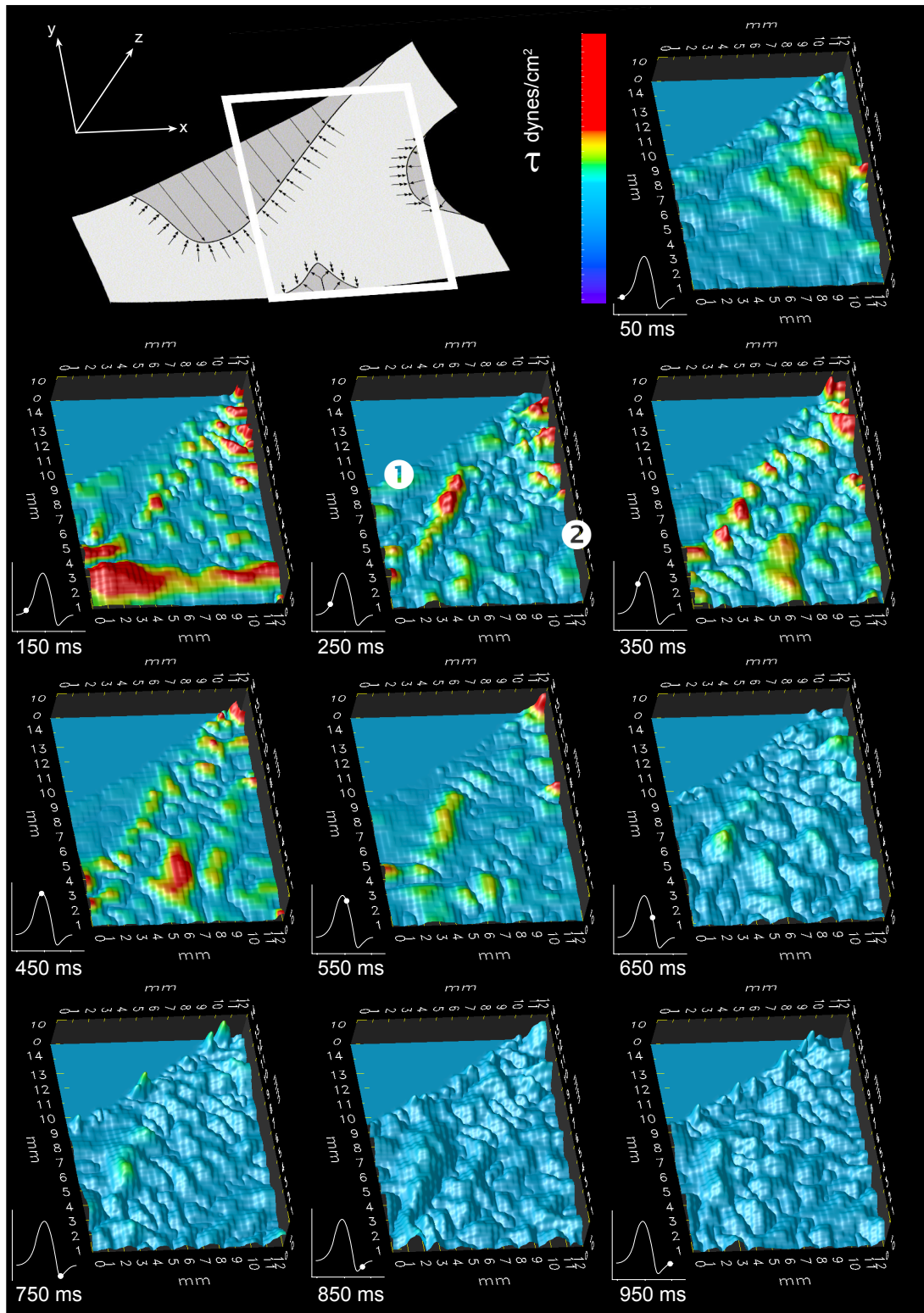


Abb. 24. Die Scherratenverteilung innerhalb der Taylor-Patch-Anastomose während eines Herzzyklus. Die höchsten Scherraten fanden sich während der Systole in den Übergangsbereichen zwischen dem Zentralstrom und den Hauben(❶)- und Fersenseparationen(❷). Die Scherstresserhöhung ist noch während der Diastole nachweisbar.

die Stresswerte deutlich unterhalb der Werte des Zentralstromes und der Übergangszonen. Darüber hinaus waren sie erheblich niedriger als normale arterielle Wandscherkräfte, welche im Bereich von 5 -15 dynes/cm² liegen.

Die mittleren systolischen Zentralstromgeschwindigkeiten in Höhe des Anastomosenzentrums betrugen $0,22 \pm 0,02$ m/s. Aufgrund der besonderen Geometrie einer End-zu-Seit-Anastomose mit Verkleinerung des Strömungsquerschnittes distal des Anastomosenzentrums kam es beim Übertritt des Zentralstroms in die Ausstromregionen zu ausgeprägten Flüssigkeitsbeschleunigungen. Im Bereich des retrograden Ausstromes wurde das Fluid auf $0,52 \pm 0,04$ m/s sowie im antegraden Ausstrom auf $0,41 \pm 0,04$ m/s beschleunigt. Die Drücke im Bereich des Einstromes lagen bei 96 ± 1 mmHg, während im retrograden Ausstrom 85 ± 1 mmHg und im antegraden Ausstrom 87 ± 1 mmHg gemessen wurden. Dieses entsprach einem gesamten retrograden Energieverlust von 0,279 m und einem antegraden Verlust von 0,214 m (Tab. 9).

Variable	Zentralstrom	Hauben-region	Fersen-region	Boden	Über-gangs-zone 1	Über-gangs-zone 2
mittl. Geschwindigkeit (cm/s)	150 ± 93	27 ± 17	19 ± 10	18 ± 9	10 ± 1	8 ± 1
Scherstress τ , (dynes/cm ²)	$0,72 \pm 0,4$	$0,35 \pm 0,2$	$0,28 \pm 0,1$	$0,45 \pm 0,2$	$0,98 \pm 0,7$	$1 \pm 0,7$
Schergeschwindigkeit e_x , (s ⁻¹)	10 ± 3	-3 ± 2	1 ± 1	14 ± 2	-43 ± 12	-30 ± 7

Tab. 8. Mittlere Strömungsgeschwindigkeiten und Scherkräfte in ausgewählten Regionen innerhalb der untersuchten Anastomosen. Im Bereich der Übergangszonen fanden sich Wandscherbedingungen. Zone 1 = Übergang Zentralstrom Haube, Zone 2 = Übergang Zentralstrom Ferse.

Anastomosentyp	systolischer Verlust		diastolischer Verlust		gesamter Verlust	
	retro-grad	ante-grad	retro-grad	ante-grad	retro-grad	ante-grad
Taylor-Patch	0,145	0,104	0,134	0,110	0,279	0,214
Miller-Cuff	0,145	0,105	0,158	0,121	0,303	0,226
FCPP	0,158	0,055	0,159	0,061	0,317	0,116

Tab. 9. Vergleich der systolischen und diastolischen Energieverluste, welche durch die individuellen Anastomosenformen hervorgerufen werden. Die geringsten Verluste entstanden im Bereich des antegraden Ausstromes der femoro-cruralen Patch-Prothese. Die Verluste werden als Länge (m) der äquivalenten Rohrlänge angegeben, die einen vergleichbaren Energieverlust hervorruft.

III.4.2. Miller-Cuff-Anastomose

Die Flussvisualisierung der Miller-Cuff-Anastomose ergab ein grundsätzlich vergleichbares Flussmuster wie der Taylor-Patch. Ein Zentralstrom mit hohen Geschwindigkeiten gelangte in das Zentrum der Anastomose, wo er sich in den ante- und retrograden Ausstrom aufteilte (Abb. 25). Wie im Taylor-Patch so fanden sich hier ebenfalls Separationszonen in der Hauben- und Fersenregion. Im Gegensatz zur Taylor-Anastomose entwickelte sich jedoch eine größere Fersenregion, in welcher sich zusätzlich ein Wirbel mit entgegen dem Uhrzeigersinn bewogender Flussrichtung aufbaute (Abb. 26). Dieser Wirbel besetzte einen Raum von etwa 27 mm^2 (entsprechend 10 % der Gesamtregion) zwischen 150 und 650 ms. Während die distale Verkleinerung des Strömungsquerschnittes beim Taylor-Patch fließend

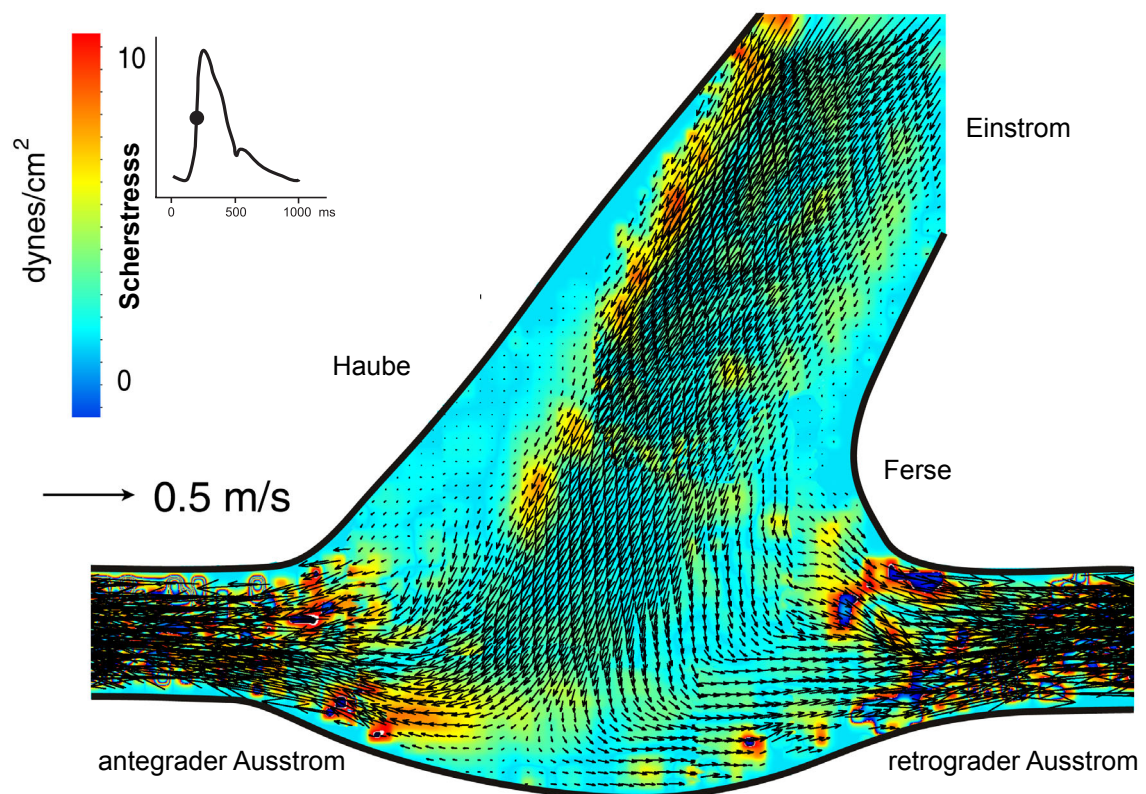


Abb. 25. Rekonstruktion der Miller-Cuff-Anastomose während der systolischen Akzeleration (Zeitpunkt 250 ms). In ähnlicher Weise wie bei der Taylor-Patch-Form fand sich ein Zentralstrom, der sich im Zentrum der Anastomose aufteilte. Die Bildung von Separationszonen im Bereich der Anastomosenhaube und -ferse sind ebenfalls nachweisbar, jedoch waren sie in diesem Fall geringer ausgeprägt als beim Taylor-Patch. Darüber hinaus zeigte sich im Bereich des ante- und retrograden Ausstroms eine hohe Wiederbeschleunigung des Fluids, welche zu deutlichen Energieverlusten führte.

erfolgte, so kam es in der Miller-Cuff-Anastomose zu abrupten Verjüngungen im Bereich der Ausstromregionen. Dieses führte zu höheren distalen Flussbeschleunigungen als beim Taylor-Patch (Abb. 29). Die mittleren systolischen Geschwindigkeiten betrugen im Einlassbereich $0,23 \pm 0,01$ m/s, während sie im retrograden Ausstrom auf $0,57 \pm 0,01$ m/s und im antegraden Ausstrom auf $0,62 \pm 0,01$ m/s anstiegen. Die mittleren Drücke im Einlassbereich lagen bei 98 ± 1 mmHg, wohingegen im retrograden Ausstrom lediglich 85 ± 1 mmHg sowie im antegraden Ausstrom 88 ± 1 mmHg gemessen wurden. Infolge der erhöhten distalen Beschleunigung des Fluids im Vergleich zum Taylor-Patch waren die lokalen Energieverluste in diesem Fall höher. Der retrograde Verlust betrug 0,303 m während der antegrade bei 0,226 m lag. Das Scherstressmuster war vergleichbar mit dem der Taylor-Patch-Anastomose. Sehr niedrige Scherkräfte fanden sich auch in diesem Modell im Bereich der Hauben- und der Fersenregionen. In der Fersenregion herrschten jedoch aufgrund des retrograden Wirbels lokal relativ höhere Scherkräfte vor. Die höchsten Scherkräfte fanden sich jedoch auch in diesem Modell im Verlauf der Transitionszonen.

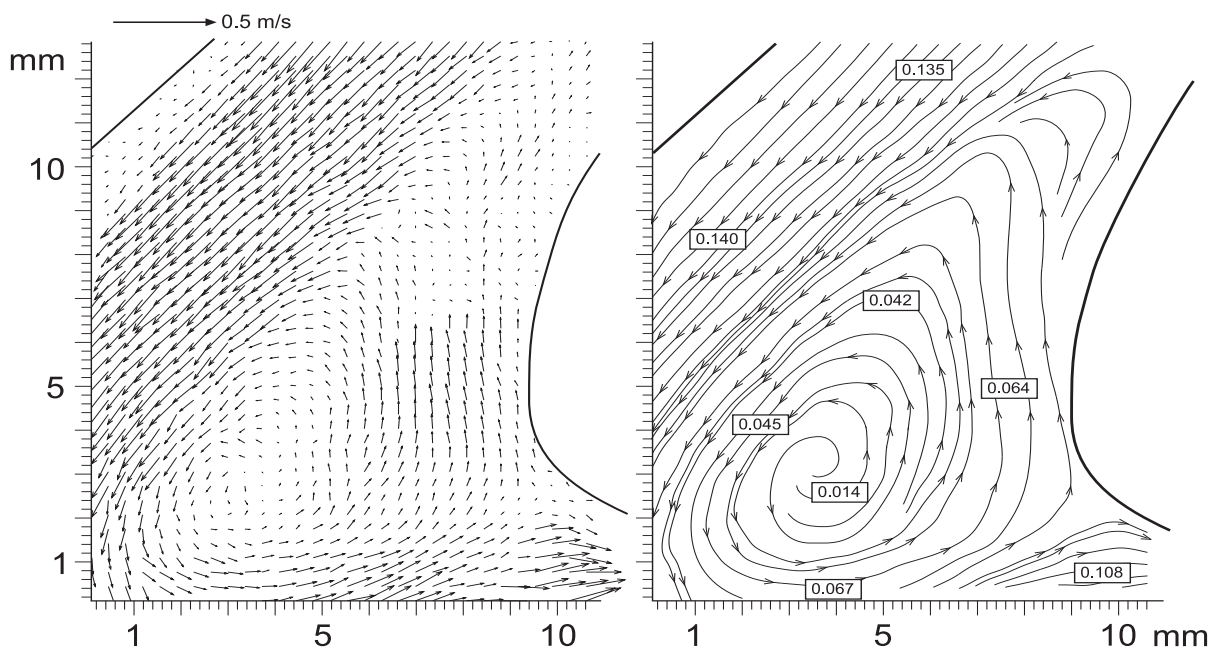


Abb. 26. Vektorfeld- und Stromliniendarstellung der Fersenregion im Zentrum der Miller-Cuff-Anastomose. Innerhalb der Fersenregion lag der Scherstress deutlich unterhalb der Werte des Zentralstroms. Darüber hinaus entwickelte sich zwischen 150 und 650 ms ein großer Wirbel, welcher entgegen dem Uhrzeigersinn rotierte. Die höheren Geschwindigkeiten in der Wirbelperipherie führten dazu, dass die Wandscherraten in der Fersenregion höher als in der Haubenregion waren. Die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant.

III.4.3. Femoro-crurale Patch-Prothese (FCPP)

Das Strömungsmuster innerhalb der FCPP-Anastomose wies ebenfalls einen Zentralstrom mit hohen Strömungsgeschwindigkeiten auf (Abb. 27). Auch in diesem Modell fanden sich Separationszonen in der Hauben- und Fersenregion. Diese Zonen waren jedoch deutlich kleiner als bei den Taylor-Patch und Miller-Cuff-Anastomosen und belegten bei 250 ms lediglich 9% (Haube, 34 mm²) und 3 % (Ferse, 11 mm²) der gesamten Anastomosenfläche. Aufgrund der besonderen Geometrie, welche den Bereich der Taylor-Stagnationszone auspartete, kam es darüber hinaus nicht zur Entstehung einer vergleichbaren Stagnationszone. Insgesamt erschien die Verteilung der Geschwindigkeiten homogener. Da der antegrade Ausstrom als direkte Fortsetzung aus dem Anastomosenzentrum entsprang, kam es nicht zu den sprunghaften Fluidbeschleunigungen, wie sie in den vorher genannten Modellen nachweisbar waren. Lediglich im retrograden Schenkel wurden diese energetisch ungünstigen Beschleunigungen nachgewiesen.

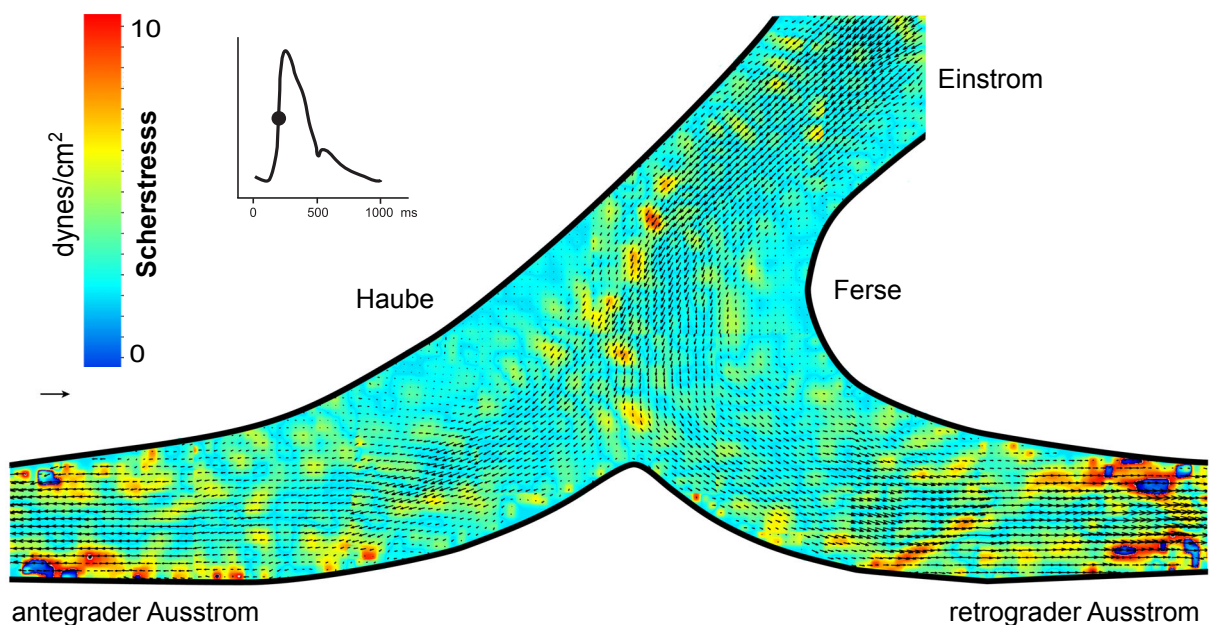


Abb. 27. Die Rekonstruktion der femoro-cruralen Patch-Prothese (FCPP) während der systolischen Beschleunigungsphase (250 ms). Es zeigte sich eine weitgehend homogene Geschwindigkeitsverteilung mit Ausbildung von relativ kleinen Hauben- und Fersen separationen. Im Bereich des antegraden Ausstroms, welcher nahtlos aus dem Anastomosenzentrum überging, fand sich lediglich eine geringe Fluidbeschleunigung, wohingegen die retrograde Akzeleration vergleichbar mit den übrigen Anastomosen war.

Die mittleren systolischen Geschwindigkeiten im Bereich des Einstromes der FCPP betrugen $0,23 \pm 0,01$ m/s, während im retrograden Ausstrom $0,40 \pm 0,03$ m/s und antegrad lediglich $0,25 \pm 0,03$ m/s gemessen wurden (Abb. 28).

Die homogene Geschwindigkeitsverteilung machte sich ebenfalls in den geringeren antegraden Druckverlusten spürbar. Die mittleren Drücke auf Höhe des Einlasses lagen im

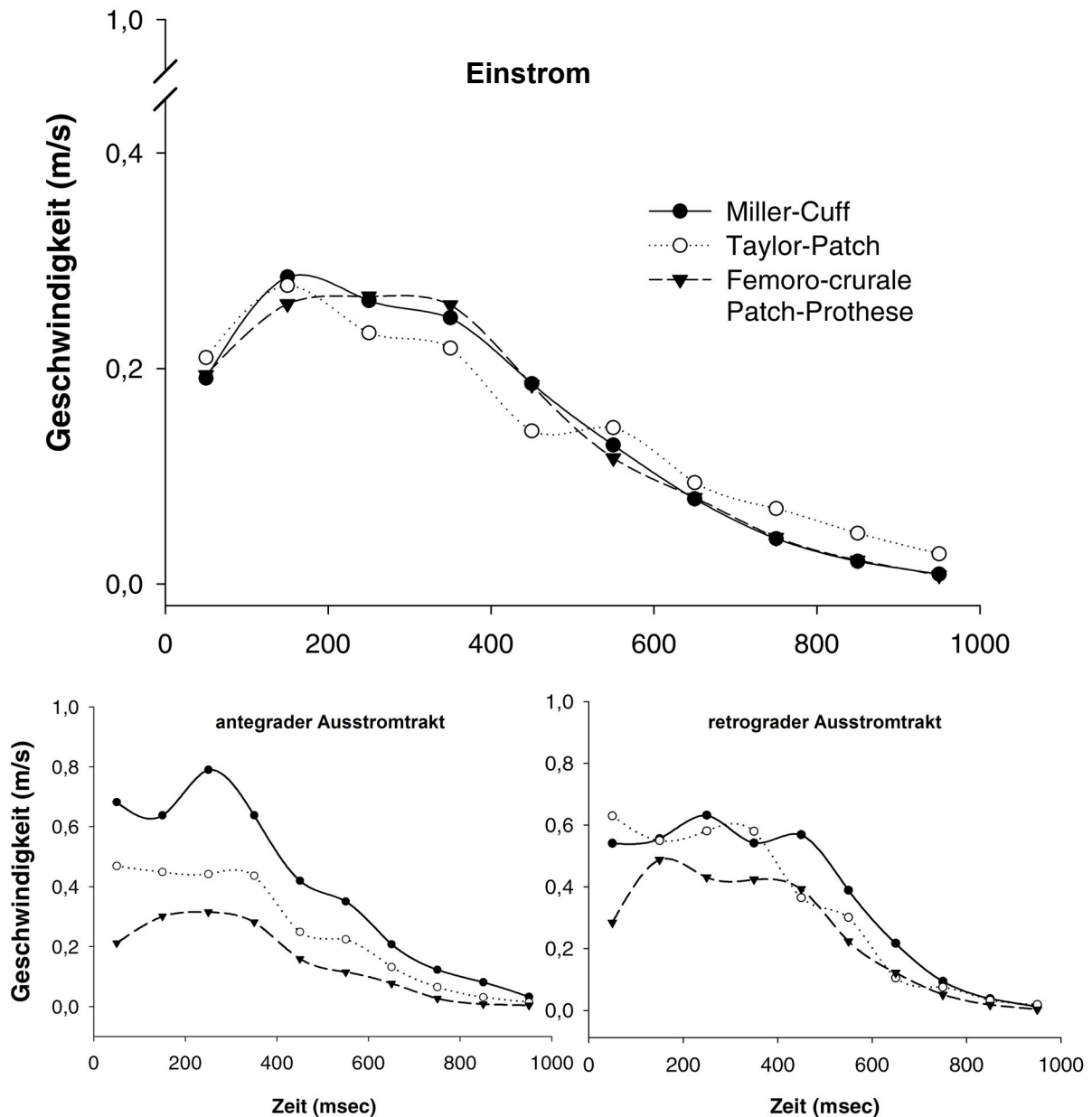


Abb. 28. Vergleich der mittleren Geschwindigkeiten im Bereich des Einstromes sowie im ante- und retrograden Ausstrom der drei Anastomosformen. Während die Geschwindigkeiten auf Höhe des Einlasses noch vergleichbar waren, so zeigte sich eine ausgeprägte Fluidbeschleunigung vor allem in der Miller-Cuff und Taylor-Patch-Anastomose, während insbesondere der antegrade Schenkel der FCPP eine homogene Geschwindigkeitsverteilung aufwies.

Mittel bei 96 ± 1 mmHg sowie im retrograden Ausstrom 83 ± 1 mmHg. Demgegenüber betrugen die Drücke im antegraden Schenkel mit im Mittel 91 ± 1 mmHg nur gering unter den Druckwerten, welche im Einlassbereich gemessen wurden.

Die berechneten totalen Energieverluste waren dementsprechend 0,32 m für den retrograden und nur 0,12 m für den antegraden Schenkel.

Auch in der FCPP fanden sich die höchsten Scherkräfte im Bereich der Übergangszonen zwischen dem Zentralstrom und den Separationszonen. Die lokalen Scherstressraten in der Haubenseparation waren geringfügig niedriger als bei den Taylor-Patch und Miller-Cuff Modellen, während sie innerhalb der Fersenregion aufgrund der geringen Größe im Vergleich deutlich höher waren.

IV. Diskussion

Die Prognose von peripheren Rekonstruktionen ist von mehreren Faktoren abhängig. Neben dem verwendeten Gefässersatzmaterial und chirurgisch-technischen Faktoren spielt im frühen Verlauf nach der Operation in erster Linie der pulsatile Strömungswiderstand eine Rolle wohingegen die Langzeitprognose vor allem durch die Entwicklung einer subendothelialen Intimahyperplasie eingeschränkt wird.

Während bereits mehrere Methoden zur intraoperativen Messung des linearen Strömungswiderstandes eingesetzt wurden, war die klinische Messung des pulsatischen Strömungswiderstandes, der sogenannten hydraulischen Impedanz, aus technischen Gründen bislang nicht möglich.

Erst durch die Einführung der extrakorporalen Bypassfluss-Messung (EBF) konnte die Berechnung der Impedanz verwirklicht werden (35, 86). Eine Grundvoraussetzung zur Berechnung des Wellenwiderstandes ist die Erfassung der Fluss- und Druckkurven an einer identischen Position in der Zirkulation. Darüber hinaus muss die pulsatile Strömung aufgezeichnet werden, um aus den Kurven die Impedanzparameter berechnen zu können. Mit den herkömmlichen Methoden der Widerstandsmessung, welche entweder eine druck- oder flusskonstante Injektion mit Messung der jeweiligen Gegengröße durchführten, war die Aufzeichnung von pulsatischen Kurven jedoch nicht möglich. Bei der in der vorgelegten Untersuchung verwendeten EBF-Methode wurde ein Silikonschlauch temporär zwischen dem Spender- und dem Empfängersegment des späteren Bypasses eingesetzt. Durch die in-situ Umleitung des Blutstromes aus dem Spendergefäß direkt in das betreffende Empfängergefäß war eine ungestörte Perfusion des Abstromgebietes unter Umgehung der arteriosklerotisch verschlossenen Gefäßprovinzen möglich. Hierdurch wurden exakt die Abstromverhältnisse der späteren Bypässe ermittelt. Darüber hinaus erfolgte die Widerstandsmessung mit körperwarmem Blut und physiologischer Viskosität. Es wurde außerdem darauf geachtet, dass der Abstand zwischen den integrierten Messköpfen und dem zu messenden Abstromgebiet immer gleich groß war, damit jeweils für die popliteale und crurale Bypassgruppe identische Bedingungen gewährleistet

wurden. Im Fall der cruralen Arterien wurde das Empfängersegment sowohl nach antegrad als auch nach retrograd kanüliert, um neben dem gesamten runoff auch die selektiven Widerstände zu ermitteln. In einer Untergruppe der Patienten fand darüber hinaus neben der Ausgangsmessung eine Messung nach Gabe des vasodilatorisch wirkenden Prostaglandin E_1 statt, welches selektiv über den Silikonbypass injiziert wurde. Da wir ein standardisiertes Bypassmaterial mit konstanter Materialqualität als Voraussetzung für die Validität der vorgelegten Studie ansahen, wurden lediglich Patienten mit PTFE-Bypässen eingeschlossen. Venen erschienen wegen der individuellen Variabilität in Bezug auf Qualität, Durchmesser und Compliance nicht dafür geeignet, den Einfluss der hydraulischen Impedanz auf die Offenheitsrate der Bypässe zu objektivieren.

Ein grundsätzlicher Nachteil der in-situ Anordnung des EBF-Systems lag darin begründet, dass die Impedanzmessung vor der definitiven PTFE-Bypassanlage erfolgen musste, da die elektromagnetische Flussmessung durch die Teflonwand der Prothese hindurch nicht möglich war. Dieser Nachteil relativiert sich jedoch bei der Anlage von Venenbypässen (18). Bei Messung der Abstromverhältnisse vor der Fertigstellung der Anastomose muss darüber hinaus berücksichtigt werden, dass chirurgisch-technische Fehler durch das EBF-System nicht mehr erfasst werden können. In einer Reihe von Vergleichsstudien konnte gezeigt werden, dass für das P_1 -Segment keine deutlichen Unterschiede in den Offenheitsraten von PTFE- und Venenbypässen bestanden (14-17). Die Offenheitsraten der Prothesenbypässe in diesen Studien lagen nach 36 Monaten etwa auf dem Niveau der vorgelegten Studie (57%). Für das infragenuale Segment der A. poplitea und für die cruralen Gefäße bestanden jedoch deutliche Unterschiede zwischen PTFE und Vene. Gerade im Langzeitverlauf wiesen die Venenbypässe eine signifikant bessere Offenheit auf (13, 14). Während die primären und sekundären Offenheitsraten für Venenbypässe in den meisten Studien über 70% lagen, so wurden für crurale PTFE-Bypässe lediglich Raten zwischen 10% und 34% nach drei Jahren ermittelt. In der vorgelegten Untersuchung wurden mit 46% deutlich höhere sekundäre Offenheitsraten gefunden. Neben der konsequent durch-

geführten postoperativen Betreuung der Patienten mit sofortiger Thrombektomie bei Diagnose eines Bypassverschlusses, spielt möglicherweise die Ausführung der distalen Anastomose als femoro-crurale Patch-Prothese (FCPP) eine Rolle. Die Offenheitsraten der vorgelegten Untersuchung (41% primär, 46% sekundär) waren vergleichbar mit Ergebnissen einer anderen Arbeitsgruppe, die über ähnliche primäre und sekundäre Offenheitsraten unter Verwendung der FCPP-Anastomosenform berichteten (35% primär, 45% sekundär) (84).

Die Untersuchung des Einflusses des linearen Strömungswiderstandes zeigte, dass sekundär verschlossene Bypässe im Mittel höhere Widerstandswerte aufwiesen als offene. Diese Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant. Demgegenüber stehen die Arbeiten von Ascer, der einen Grenzwert von 1,2 PRU als signifikanten Trennpunkt während der ersten drei postoperativen Monate fand (22, 23). Innerhalb des ersten Jahres reduzierte sich diese Beziehung lediglich auf femoro-crurale Bypässe. Auch andere Autoren berichteten über signifikante Korrelationen zwischen Offenheitsraten und peripherem Widerstand innerhalb des ersten postoperativen Monats. Die Trennwerte lagen in diesen Studien zwischen 1,1 und 1,7 PRU (26, 87-91). In einer Reihe von weiteren Veröffentlichungen ließen sich jedoch keine signifikanten Zusammenhänge ermitteln (92-95). Berücksichtigt man in diesem Zusammenhang, dass sämtliche vorgestellten Arbeiten auf der Perfusionsmethode der Widerstandsmessung beruhen, welche die physiologischen Aspekte des Widerstandes (Temperatur, Viskosität) außer Acht lassen, so ist diese Ergebnisvariabilität nicht überraschend. Trotz der in der vorgelegten Untersuchung anzunehmenden physiologischeren Messdurchführung ließen sich signifikante Beziehungen zwischen linearem Widerstand und den Offenheitsraten nicht herleiten. Obwohl die gemessenen Drücke und Flussraten mit kleineren Lumina, wie sie im cruralen Bereich vorliegen, abnahmen, fand sich auch für die cruralen Bypässe keine Korrelation der hämodynamischen Standardparameter mit den Offenheitsraten. Gleiches galt auch für die Werte der Charakteristischen Impedanz, welche als Materialkonstante der Abstromgefäße einem eher statischen Parameter entspricht. Man muss daher davon ausgehen, dass

weder hämodynamische Standardparameter, wie Druck und Fluss, noch der lineare Strömungswiderstand oder die Charakteristische Impedanz sich für eine zuverlässige Prognose des Bypasserfolges eignen.

Im Gegensatz dazu fanden sich jedoch statistisch hoch signifikante Korrelationen zwischen dem ersten Phasenwinkel, welcher den Hauptparameter des Wellenwiderstandes darstellt und den Offenheitsraten sowohl von poplitealen als auch cruralen Bypässen. So war in der Regel ein sehr negativer 1. Phasenwinkel mit einer ungünstigen Bypassprognose assoziiert, während positivere Winkel eine gute Prognose vermittelten. Es zeigte sich ferner, dass nach der Kaplan-Meier-Methode ab einem Trennwert von -40° eine Gruppenbildung möglich war. Bypässe zu Abstromgebieten, welche einen 1. Phasenwinkel von $> -40^\circ$ aufwiesen, waren statistisch signifikant länger offen und seltener verschlossen als Bypässe mit $< -40^\circ$. Sämtliche Grafts, welche einen ersten Phasenwinkel von $< -40^\circ$ aufwiesen, waren innerhalb eines Zeitraumes von 16 Monaten postoperationem verschlossen.

Bei derartig negativen Phasenwinkels von $< -40^\circ$ ist der anliegende, hydraulische Wellenwiderstand so groß, dass die Flusskurve deutlich vor der Druckkurve verläuft. In der extremsten Form, dem Pendelfluss, resultiert eine negative Nettoströmung aus dem Abstromgefäß zurück in das EBF-System. Bei einem derartig hohen Widerstand muss eine chirurgisch behebbare Ursache für den mangelhaften Abstrom ausgeschlossen werden. Neben der intraoperativen Angiographie kommt hier vor allem ein Thrombektomieversuch mit einem Fogarty-Katheter sowie eine intraarterielle Prostaglandin-Applikation in Frage. Bei nicht korrigierbarem Pendelfluss ist die Prognose des Bypasses deutlich eingeschränkt.

Bei gleichem Trennwert waren die Phasenwinkel der femoro-poplitealen Bypässe weniger negativ als die der cruralen Grafts, was sich mit einem niedrigeren poplitealen Wellenwiderstand bei gleichzeitig besserem peripheren Abstrom erklären lässt. Da die Peripherie des poplitealen Segmentes in der Regel größer ist, als die eines einzelnen cruralen Gefäßes, war dieses Ergebnis zu erwarten. Gleiches reflektiert sich in den deutlich besseren Offenheitsraten von femoro-poplitealen Grafts im Vergleich

zu cruralen Bypässen. Aufgrund der vergleichbaren Offenheitsraten von femoropoplitealen PTFE und Venengrafts verwenden wir in dieser Position primär PTFE-Bypässe (20).

Der Einfluss der Prostaglandinreaktion auf die hydraulische Impedanz

Nach Prostaglandininjektion zeigten sich die zu erwartenden hämodynamischen Veränderungen nach Induktion einer Vasodilatation (96, 97). Während der distale Perfusionsdruck in der Regel leicht absank, kam es bei einer Anzahl der Patienten zu einer deutlichen Zunahme der Flussrate, verbunden mit einer Abnahme des Strömungswiderstandes. Die gemessenen Veränderungen waren in der Regel statistisch signifikant. Die Werte der Charakteristischen Impedanz blieben trotz der induzierten Vasodilatation auf ihrem Niveau vor der PGE_1 -Applikation. Dieses Verhalten wird durch die Arbeiten von mehreren Arbeitsgruppen bestätigt, die keine Veränderungen der aortalen Charakteristischen Impedanz, weder auf eine Vasokonstriktion noch auf eine Vasodilatation, finden konnten (98, 99). Dieses restriktive Verhalten bekräftigt das zugrunde liegende Konzept der Charakteristischen Impedanz von Taylor, der die Z_0 zur Beschreibung eines Rohres verwandte, in welchem keine Wellenreflexionen vorherrschen (38, 39). Bei Vorhandensein von Wellenreflexionen würden diese durch die induzierte Vasokonstriktion oder -dilatation entsprechend verstärkt oder gemildert, wobei die Charakteristische Impedanz konsekutiv steigen oder fallen würde. Die Verwendung der höheren Impedanzmoduli, welche nicht mehr durch die Hauptlast der Wellenreflexionen beeinträchtigt werden, zur Berechnung der Charakteristischen Impedanz, erwies sich auch im vorgelegten Fall als richtig. Die Höhe der Charakteristischen Impedanz wird in erster Linie durch die elastischen Eigenschaften der Gefäße bestimmt, welche von der Prostaglandinwirkung unbeeinflusst bleiben. Darüber hinaus ist die Z_0 abhängig vom makroskopischen Gefäßlumen. Da es sich bei den PGE_1 -induzierten Vasodilatationen jedoch in erster Linie um Lumenvergrößerungen auf Kapillarebene handelt, wird hierdurch die Charakteristische Impedanz des cruralen Gefäßes nicht beeinträchtigt (46, 47).

Bei der Untersuchung der Korrelation der PGE_1 -induzierten Veränderungen der hämodynamischen Variablen als auch der Impedanzparameter zeigte sich, dass in Analogie zu den Ruhewerten lediglich die Veränderungen der Phasenwinkel signifikant mit den Offenheitsraten korrelierten. Während jedoch bei den Ruhewerten sowohl die poplitealen als auch cruralen Bypässe einen statistisch signifikanten Bezug boten, so waren es nach PGE_1 -Applikation nur noch die cruralen Grafts. Die positive Prostaglandinreaktion der Phasenwinkel wurde ab einem Abfall des 1. Phasenwinkels um mindestens 1° definiert (positive Response). Es zeigte sich, dass positive Responder der cruralen Bypassgruppe eine signifikant bessere Graftprognose als sogenannte Non-Responder aufwiesen. Während die primären und sekundären Offenheitsraten für femoro-popliteale Responder (51%, 61%) deutlich höher lagen als bei poplitealen Non-Respondern (21%, 41%), so waren diese Unterschiede jedoch statistisch nicht signifikant. Sämtliche cruralen Bypässe, die nicht mit einer Phasenannäherung von 1° zwischen Fluss- und Druckkurve nach PGE_1 -Gabe reagierten, waren innerhalb von 9 Monaten postoperationem verschlossen. Bemerkenswerterweise wiesen die positiven Responder der femoro-poplitealen Bypassgruppe eine für crurale Bypässe äußerst hohe Offenheitsrate von 71% nach 3 Jahren auf. Hierdurch wird ersichtlich, dass bei entsprechend günstigen Abstromverhältnissen Offenheitsraten auch für crurale PTFE-Bypässe erreicht werden können, die im Rahmen von in-situ-Bypässen liegen. Es konnte mit der vorgelegten Arbeit nicht geklärt werden, warum teilweise ausgeprägte Flusszunahmen nach PGE_1 -Gabe nicht als positive Response im Sinne der Bypassprognose gewertet werden konnten und lediglich die Phasenwinkeländerungen statistisch signifikant mit den Offenheitsraten korrelierten. Möglicherweise spiegelt die Flusszunahme die reine periphere Vasodilatation wider, während die Abnahme der Phasenverschiebung darüber hinaus die zusätzliche Öffnung von Kollateralen mit entsprechender Abnahme des Wellenwiderstandes beinhaltet (46, 47). Hier müssen weitere mikrozirkulatorische Untersuchungen erfolgen, um das genaue Zusammenspiel der einzelnen Faktoren zu untersuchen.

Es ist jedoch entscheidend festzustellen, dass durch die Prostaglandin-Reaktion der

Impedanzphasenwinkel die Vorhersagbarkeit der Bypassprognose gegenüber den reinen Ruhewerten verbessert werden kann.

Die Korrelation der Angiographie mit der hydraulischen Impedanz

Die präoperative Gefäßdarstellung, welche in der Regel als digitale Subtraktionsangiographie durchgeführt wird, erlaubt die Beurteilung der Ausdehnung von peripheren arteriosklerotischen Verschlussprozessen. Darüber hinaus stellt sie eine notwendige Voraussetzung zur Operationsplanung vor peripheren Rekonstruktionen dar. In mehreren Arbeiten ist die Frage untersucht worden, ob die Angiographie darüber hinaus zur präoperativen Beurteilung des distalen Abstromwiderstandes geeignet ist (25, 28, 51, 53, 100). Dieses wäre wünschenswert, um den möglichen Erfolg der Bypassanlage abzuschätzen. Auch in klinischen Studien, in denen es um den Vergleich verschiedener Bypassmaterialien oder Anastomosenformen geht, wäre eine einheitliche präoperative Bestimmung des runoff von großem Nutzen (26). Obgleich die intraoperative Widerstandsmessung, wie gezeigt, eine hohe Sicherheit bezogen auf die Vorhersagbarkeit der Bypassprognose aufweist, ist die klinische Routineanwendung aufgrund des Messaufwandes eingeschränkt. Im Rahmen der klinischen Praxis finden sich jedoch intraoperativ regelmäßig gut geeignete Anschlussgefäße, welche in der präoperativen Angiographie nicht visualisiert wurden (101). In einer Studie wurde sogar der routinemäßige Einsatz dieser präoperativ nicht sichtbaren Anschlussgefäße geschildert (102).

Um den angiographischen Abstromwiderstand einheitlich zu bewerten, wird der von der amerikanischen Gesellschaft für Gefäßchirurgie (SVS/ISCVS) vorgeschlagene sogenannte Rutherford-Index verwendet (58). Dieser bezieht jedoch in die Widerstandsberechnung lediglich die Abstromregionen distal der geplanten Anastomose ein.

Darüber hinaus wird die eindeutig vorhandene periphere ante- und retrograde Fluss- teilung, welche in der vorgestellten Untersuchung ein Verhältnis von 1:1 aufwies, bei der Bewertung bislang nicht berücksichtigt. Gerade bei der weit verbreiteten Ausfüh-

rung der distalen Anastomose als End-zu-Seit-Verbindung ist das flow-split jedoch möglicherweise relevant.

Ogleich in der vorgelegten Untersuchung eine statistisch signifikante Beziehung zwischen dem angiographischen Durchmesser der Anschlussgefäße und dem Rutherford-Index bestand, zeigte die Analyse der übrigen eingeschlossenen Parameter keine derartige Beziehung. Weder die Korrelationen zwischen Angiographie und den Offenheitsraten der Bypässe, noch die Verbindungen zwischen Gefäßdarstellung und den gemessenen hämodynamischen oder berechneten Impedanzvariablen waren statistisch signifikant.

Die Visualisierung der Anschlussgefäße während der Angiographie ist abhängig von der Kontrastmittelmenge, die den Unterschenkel erreicht (50). Der Kontrastmittelbolus, welcher in der Regel auf Höhe der Leiste appliziert wird, muss den gesamten Abschnitt der arteriosklerotisch verschlossenen Gefäße des Oberschenkels überwinden, um die distalen Abstromregionen zu erreichen. Dieses führt zu einer quasi passiven Darstellung der Unterschenkelgefäße, welche in erster Linie von den vorhandenen Kollateralen abhängt und nicht von der Qualität und dem Durchmesser der Anschlussgefäße (102). Diese indirekte Visualisierung führt zur hohen Rate von angiographisch verpassten Anschlussgefäßen, welche etwa 20% beträgt (102, 103). Auch in unserem Patientengut fanden sich Fälle mit schlecht visualisierten Gefäßen aber intraoperativ hohen Flussraten und niedrigen Phasenwinkeln, die eine erfolgreiche Bypassanlage ermöglichten.

Darüber hinaus stellt die herkömmliche DSA ein zweidimensionales Verfahren dar, welches die Gefahr besitzt, Stenosen überzubewerten (50). In kritischen Fällen, in denen die Anschlussverhältnisse nicht eindeutig mit der Angiographie zu beurteilen sind, sollte man daher auf zusätzliche dynamische Verfahren zurückgreifen. Neben der farbkodierten Duplexsonographie kommt hierfür vor allem die Magnetresonanz-Angiographie in Frage, welche in den letzten Jahren eine zunehmende Qualitätsverbesserung erfahren hat (57). Eine periphere Rekonstruktion sollte daher auch Patienten nicht vorenthalten werden, die angiographisch fragwürdige distale Anschlussverhältnisse aufweisen.

Einfluss der hydraulischen Impedanz auf die lokale Hämodynamik cruraler Bypassanastomosen

Bei der pathophysiologischen Wertung der positiven Korrelation der Phasenwinkel mit den Offenheitsraten von femoro-poplitealen und cruralen Bypässen sind mehrere Aspekte von besonderer Bedeutung für die Erklärung der Bypassverschlüsse. Neben der direkten Auswirkung eines erhöhten Strömungswiderstandes, der in der Extremform als Pendelfluss imponiert, kann man eine indirekte Spätwirkung der negativen Phasenwinkel durch die vermutete Verstärkung der Intimahyperplasiebildung in der distalen Anastomose unterscheiden (74, 75).

Bei bis zu 30% der Patienten, die einen cruralen Bypass erhielten und 10% der femoro-poplitealen Bypässe kam es in der vorgelegten Studie zu Bypassfrühverschlüssen innerhalb der ersten vier Wochen nach der Operation. Neben technischen Ursachen spielen hier v.a. Hyperkoagulationszustände durch die erhöhte Thrombogenität der implantierten Teflonmaterialien (PTFE) eine Rolle (13). Darüber hinaus bestand bei einem Teil der Patienten ein sogenannter Pendelfluss, bei dem eine negative Nettoströmung resultierte und der durch extrem negative erste Phasenwinkel charakterisiert war. Bei Vorliegen eines Pendelfluss-Phänomens ist eine Bypassanlage nicht besonders aussichtsreich, da die Peripherie eine gerichtete Blutströmung häufig nicht mehr zulässt. Es zeigte sich jedoch auch in der vorgelegten Untersuchung in Übereinstimmung mit Literaturdaten, dass Bypassverschlüsse intermediär nach einigen Monaten sowie im weiteren Langzeitverlauf stattfanden (21, 59). Für diese Spätverschlüsse ist in erster Linie eine Intimahyperplasie im Bereich der distalen Anastomosen verantwortlich (60-64). Die Entstehung der Intimahyperplasie in Bypassanastomosen ist in einer ganzen Reihe von Arbeiten untersucht worden (104, 105). In sorgfältig durchgeführten histologischen Studien zeigte sich, dass die Intimakissen im Wesentlichen an drei Stellen innerhalb von End-zu-Seit-Anastomosen auftraten (62, 106-108). Neben der Anastomosenhaube kam es vor allem im Bereich der Ferse und am Boden der Empfängerarterie zur Ausbildung der Intimapolster. Einige Theorien gingen davon aus, dass bei Verwendung von prothetischem Material

in erster Linie das vorhandene Compliance-Mismatch zwischen PTFE-Bypass und Arterie zu abnormen Stressverläufen im Bereich der anastomosennahen Arterienwand führte (109-113). Eine erhöhte zyklische Dehnung der Arterienwand sollte hier nach für die Bildung der Intimahyperplasie, besonders in End-zu-Seit-Anastomosen, verantwortlich sein (114). Darüber hinaus wurden mikroskopische Flusssparationen im Bereich der Arterienwand vermutet, die durch das Compliance-Mismatch hervorgerufen werden sollten (115). Andere tierexperimentelle Studien bestätigten, dass unterschiedliche Offenheitsraten in Abhängigkeit von der Graft-Compliance nachweisbar waren (109, 116). Diese Unterschiede waren jedoch unabhängig von einer Intimahyperplasiebildung im Bereich der Anastomosen. Diese Befunde wurden durch die Ergebnisse einer Studie unterstützt, die zeigte, dass ein isoliertes Compliance-Mismatch ein insuffizienter Stimulus für eine IH-Bildung im Bereich der Anastomosen war (117).

Als weitere Ursache für die Bildung einer Intimahyperplasie wurden überschießende Reparaturprozesse im Bereich der Arteriotomie mit lokaler Freisetzung von Wachstumshormonen vermutet (118, 119). Grundlage dieser Theorien waren Berichte, nach denen eine Intimahyperplasie auch im Bereich von Endarteriektomien und nach Ballondilatationen auftraten (120-122).

Beiden Theoriekomplexen ist gemeinsam, dass mit ihnen nicht alle drei typischen IH-Lokalisationen erklärt werden können. Während die Hauben- und Fersenregionen im Bereich der Arteriotomie liegen, entwickelt sich die dritte Zone regelhaft auf dem Boden der Empfängerarterie, welche als solche weder durch chirurgische Manipulationen noch durch Stressphänomene beeinträchtigt wird (61, 63, 108). In den letzten Jahren hat aus diesem Grund die low-shear Theorie der Intimahyperplasiebildung durchgesetzt (65). Nach dieser Hypothese kommt es durch eine veränderte Wandscherverteilung im Anastomosenzentrum zu einem Remodelling der Arterienwand (67). Salam zeigte in einer tierexperimentellen Studie dass die IH-Bildung bei konischen Prothesen in den Anastomosen mit dem jeweils größeren Durchmesser signifikant ausgeprägter war (65). Nach seinen Berechnungen war der Wandscher-

stress in den kleineren Anastomosen etwa vier Mal so hoch wie am größeren Ende der Prothese. Ähnliche Ergebnisse wurden von anderen Arbeitsgruppen beschrieben (123-125).

Der Blutfluss in einem Gefäß übt auf die luminale Gefäßwand und Endotheloberfläche eine tangentielle Reibungskraft (Schubspannung, Scherstress) aus, welche abhängig von der Viskosität der Flüssigkeit ist.

Normale Gefäße mit einem Wandscherstress von 5-30 dynes/cm² reagieren auf eine Scherstresserhöhung mit einer Dilatation und Wandausdünnung (66). Im Gegensatz dazu führt eine chronische Flussminderung zu einer Kontraktion und subendothelialen Proliferation von glatten Muskelzellen, welche als Intimaverdickung imponiert (126, 127). Ein niedriger Scherstress wird darüber hinaus für die Entstehung von arteriosklerotischen Plaques verantwortlich gemacht. In Gefäßarealen mit niedrigem Scherstress, wie dem Karotisbulbus, manifestiert sich häufig die Arteriosklerose zuerst. Die Scherstress-Hypothese ist aus diesem Grund eine der Haupttheorien der Arterioskleroseentstehung geworden (128, 129).

In einer Reihe von weiteren Arbeiten wurde die eindeutige Beziehung von niedrigem Wandscherstress und Intimahyperplasiebildung nachgewiesen. So konnte in einer tierexperimentellen Arbeit durch Schaffung einer arteriovenösen Fistel distal eines Prothesenbypass gezeigt werden, dass sich in den resultierenden high-flow-Bypässen weniger IH gebildet hatte, als in den normal-flow-Bypässen (130). Eine Ligatur der AV-Fistel mit konsekutiver Flussverminderung induzierte eine erneute Intimahyperplasiebildung. In einer weiteren Untersuchung konnte gezeigt werden, dass venöse Intimahyperplasiebildungen, die nach einer Arterialisierung der Vene eingetreten waren, sich zurückbildeten, wenn die Venen wieder dem venösen Scherstress ausgesetzt waren (131). Obwohl die venöse Intimahyperplasiebildung, im Gegensatz zur arteriellen Form der IH, auf einen erhöhten Scherstress zurückzuführen ist, zeigte diese Arbeit, dass es sich bei der IH-Bildung um dynamische Anpassungsvorgänge von Gefäßen handelt. In einer neueren Arbeit wurde der Einfluss von extrem niedrigen Scherkräften (< 2 dynes/cm²) auf die Intimahyperplasiebildung untersucht. Es

bestätigte sich auch hier eine ausgeprägte subendotheliale Hyperplasie der glatten Gefäßmuskelzellen mit Bildung von subtotalen Stenosen im Bereich der Anastomosen.

Der biologische Prozess der IH-Bildung als vaskuläres Remodelling umfaßt mehrere Schritte, wobei den Endothelzellen eine zentrale Bedeutung zukommt.

Genau wie andere Gewebe Mechanismen entwickelt haben, um Veränderungen in ihrer physiologischen Umgebung wahrzunehmen, reagieren auch Endothelzellen nicht nur auf humorale Faktoren aus dem Blut, sondern ebenso auf mechanische Kräfte, die durch den pulsatischen Blutfluss induziert auf die Gefäßwände einwirken (68). Durch ihre exponierte Lage unterliegen die Endothelien drei prinzipiellen mechanischen Kräften. Neben dem hydrostatischen Druck des Blutes und longitudinalen, interzellulär wirkenden Kräften, die durch die Vasomotorik ausgelöst werden, sind sie in erster Linie dem tangential wirkenden Scherstress ausgesetzt. Von den genannten Kräften kommt dem Scherstress eine besondere Bedeutung zu, da er zur Ausschüttung von vasoaktiven Substanzen und Änderung von Genexpression und Zellmetabolismus sowie der Zellmorphologie führt (68). Verschiedene Untersucher zeigten, dass die Endothelzellen hierbei in erster Linie sensibel auf den Schergradienten reagierten (70, 132). Neue Studien belegten, dass low-shear-Fluss und vor allem oszillierender Fluss und Flussumkehr zu einer endothelialen Dysfunktion führten (68, 133). Bei Endothelzellen, die einem laminaren Scherstress zwischen 10 und 30 dynes/cm² ausgesetzt sind, bleibt die Fähigkeit erhalten, die Integrität von Kreislauf und Blutgefäßen zu sichern. Durch die Aufrechterhaltung der Gerinnungsfunktion, die Kontrolle des Wachstums der subendothelialen glatten Muskelzellen, der Leukozytenadhäsion und -transmigration sowie durch die Regulation von Lipoproteinaufnahme und -metabolismus wird die Homöostase der Gefäßwand aufrechterhalten. Entscheidend für die Annahme der low-shear-Theorie war der Nachweis von primären Mechanorezeptoren, die für die Signalübertragung verantwortlich sind. Die Übertragung von mechanischen Kräften in verankerten Zellen basiert auf einer Kombination von Kraftübertragung durch das Zytoskelett und Umsetzung der physi-

kalischen Kräfte in biochemische Signale in den sensorisch wahrnehmenden Zellen (134, 135). Insgesamt konnten bisher vier mögliche Mechanozeptoren charakterisiert werden. Neben Integrin-Matrix-Interaktionen kommen in diesem Zusammenhang Kombinationen von spezialisierten Membrandomänen (Caveolae), Ionenkanälen und G-Proteinen in Frage (135-137). Die weitere biochemische Signalumsetzung, welche zur Proliferation der glatten subendothelialen Muskelzellen führt, erfolgt letztlich durch endotheliale Wachstumsfaktoren (PDGF, Angiotenin II) und Mitogene (Endothelin-1) (138-140).

Ein Problem bei der Umsetzung der low-shear-Theorie auf die Fragestellungen im Bereich der Intimahyperplasiebildung in Bypassanastomosen lag in der Flussvisualisierung und Messung des Scherstresses begründet. Da eine direkte Visualisierung und Geschwindigkeitsmessung der Blutströmung in-vivo, mit Ausnahme der räumlich schlecht auflösenden farbkodierten Duplexsonographie, nicht möglich ist, wurden in großer Zahl Flussuntersuchungen an künstlichen Anastomosenmodellen durchgeführt. Dabei wurden zur Flussvisualisierung in der Regel Tintenfahnen in die Strömung eingelassen, um so Wirbel und Turbulenzen sichtbar zu machen (76). Andere Methoden verwendeten Wasserstoffblasen, die in der Strömung generiert wurden oder in die Strömung eingelassene Partikel, welche mit Hilfe von Lasern sichtbar gemacht wurden (73). Mit diesen Methoden sind jedoch keine hochauflösenden Aufnahmen der Strömung in Anastomosen möglich.

Um die Flussgeschwindigkeiten innerhalb der Strömung zu messen, wurden Hot-Film-Anemometer oder Laser-Doppler-Anemometer eingesetzt. Diese waren in der Lage, die Flussgeschwindigkeiten auch in einer hohen räumlichen Auflösung zu erfassen. Da es sich aber um jeweils punktuelle Messungen handelte, war die Erfassung von ganzen Strömungsfeldern äußerst zeitaufwendig. Darüber hinaus waren die Messungen von komplexeren Flussmustern und pulsatilen Messungen kaum durchzuführen. Aus diesem Grunde wurden die Messungen auf selektierte Punkte innerhalb der Anastomosen beschränkt. Mit den genannten Methoden konnte nachgewiesen werden, dass die Flussmuster innerhalb der Anastomose abhängig von der

lokalen Geometrie waren (71, 76). Es zeigte sich, dass es sich bei den Strömungsfeldern in End-zu-Seit-Anastomosen nicht um laminare Strömungsmuster handelte, sondern Separations- und Rezirkulationszonen in verschiedenen Bereichen der Anastomosen während des Herzzyklus entstanden. So fand Ojha Flussablösungen im Bereich der Hauben und Fersenregion einer End-zu-Seit-Anastomose (72). Die von ihm berechneten Wandscherraten in den Separationszonen lagen deutlich unter denen der gegenüberliegenden Wand. Leider verwendete er ein Modell mit einem verschlossenen retrograden Ausstrom und simulierte nicht den hohen peripheren Widerstand, der in cruralen Gefäßen vorherrscht. Darüber hinaus entsprach die zur Visualisierung verwendete wässrige Perfusionslösung nicht der Viskosität von Blut. Auf den wichtigen Einfluss der Perfusionslösung auf die Geschwindigkeitsprofile und das Fliessverhalten wurde bereits von Liepsch hingewiesen (141). In einer weiteren Arbeit wurde die Hämodynamik in Modellen einer normalen End-zu-Seit-Anastomose mit der in einer durch ein Veneninterponat erweiterten, sogenannten Cuff-Anastomose verglichen (71). Auch hier fand sich eine Ablösezone im Bereich der Haube. In der Cuff-Anastomose lies sich die Haubenseparation zwar nicht nachweisen, jedoch entwickelte sich hier während der Systole ein kleiner Wirbel im Bereich der Ferse. Die Vortexbildung in der Ferse der Anastomose wurde in weiteren Arbeiten bestätigt (61, 73, 142). Neben dem Fersenvortex kam es in einigen Modellen ebenfalls zu Flussablösungen in den Hauben, verbunden mit niedrigen Wandscherraten. Auch in diesen Arbeiten wurde jedoch der periphere Widerstand nicht berücksichtigt. Die Bildung des Wirbels im Bereich der Ferse wurde von Fisher auch klinisch bei Patienten, die eine vorgefertigte PTFE-Cuff Anastomose erhalten hatten, mit Hilfe der farbkodierten Duplexsonographie nachgewiesen (143). Es wurde vermutet, dass der Wirbel zu lokal höheren Wandscherraten führt, die mit einem langsameren Wachsen der subendothelialen Hyperplasie verbunden sind und zu einer besseren Prognose von cruralen Bypassen führen könnten (143, 144). Eine vergleichbare Wirbelbildung wurde in der Miller-Cuff Anastomose gefunden, bei der ein Venensegment zwischen Prothese und Anschlussarterie zwischengeschaltet wird. In einer randomisierten

Studie wurde nachgewiesen, dass die Offenheitsraten von cruralen PTFE-Bypässen, bei denen ein Venensegment als Miller-Cuff interponiert wurde, signifikant besser waren, als bei Bypässen ohne Venensegment (59). Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch für andere Studien, in denen ein Venensegment oder -patch in die Anastomose integriert wurden (83, 145-147).

Da die bisherigen Untersuchungen an Modellen aufgrund der beschriebenen Messproblematik mit der LDA in der Regel bei linearen Strömungen durchgeführt wurden, konnten insbesondere die pulsatilen Flussmuster nicht untersucht werden. Darüber hinaus wurde bisher in keiner Studie der periphere Widerstand berücksichtigt, der zur Größenentwicklung der Separationszonen beitragen könnte. Auch fanden viele Messungen mit Kochsalzlösungen statt, ohne die Viskosität des Blutes zu berücksichtigen. Dabei ist gerade die Viskosität des Blutes bei der Berechnung der Wandscherraten von Bedeutung (141).

Es war daher ein Ziel der vorgelegten Arbeit, die lokale Hämodynamik im Bereich von cruralen Bypassanastomosen vergleichend mit Untersuchungsmethoden der Fluidmechanik zu untersuchen. Um die Beschränkungen der LDA zu umgehen, wurde das für diese Fragestellungen bislang kaum verwendete Verfahren der Particle Image Velocimetry eingesetzt.

Die Einführung der Particle Image Velocimetry in die Fluidmechanik erlaubte die zeitgleiche Erfassung von ganzen Geschwindigkeitsfeldern. Durch diese Eigenschaft ist das PIV-Verfahren besonders dazu geeignet, pulsatile und turbulente Strömungen zu untersuchen (78). Die zeitliche Auflösung wird hierbei nur durch die Bildrate der benutzten CCD-Kamera (15 Hz) beschränkt. Die räumliche Auflösung des Verfahrens ist in erster Linie abhängig von der verwendeten Optik. Bei Verwendung von Makroobjektiven lassen sich bis zu 1200 Vektoren/cm² erhalten. Neben der zeitgleichen Abbildung von großen Strömungsfeldern bietet die Weiterverarbeitung der Vektorfelder mit Hilfe von partiellen Differentialgleichungen die Möglichkeit, fluiddynamisch relevante Parameter zu berechnen (79-81). Außer der Scherrate wurde in der vorgelegten Arbeit der Scherstress sowie die Rotation der Flüssigkeit in z-Richtung

(vorticity) berechnet. An Stellen in einer Strömung an denen neben tangentialen Scherstress auch Rotationen der Flüssigkeitspartikel vorhanden sind, üben diese ebenfalls lokale Rotations-Scherkräfte aus.

Im Gegensatz zu den herkömmlichen Messungen unter Verwendung der LDA, bei der einzelne Punkte innerhalb einer Strömung gemessen werden, bietet sich bei dem PIV-Verfahren die Möglichkeit, den Scherstress gleichzeitig für sämtliche Interrogationsareale zu berechnen. Hierdurch war zum ersten Mal eine quasi dreidimensionale Darstellung des Scherstress in hoher Auflösung über die gesamte Herzaktion möglich geworden (Abb. 24).

Die Nachteile der Particle Image Velocimetry in der verwendeten Form liegen in der Beschränkung der Visualisierung auf eine zweidimensionale Schnittebene. Dadurch können dreidimensionale Sekundärströmungen nicht erfasst werden. Bei vorhergehenden Untersuchungen mit Tinteneinspritzungen, die zur ersten Orientierung gemacht wurden, zeigte sich jedoch, dass sowohl der Zentralstrom als auch die Wirbel- und Separationszonen jeweils den gesamten Anastomosendurchmesser ausfüllten. Aus diesem Grund wurden die PIV-Messungen genau in der Medianebene der Anastomose durchgeführt um die Zonen in ihrer größten Ausdehnung abzubilden. Ein weiterer Nachteil des PIV-Verfahrens besteht darin, dass die Messgenauigkeit im Vergleich mit der etablierten Laser-Doppler-Anemometrie nicht exakt bestimmbar ist, da vergleichende Messungen mit beiden Verfahren schwierig durchzuführen sind (78). Während beispielsweise das PIV-Verfahren Glaskugeln im Bereich von $10\text{ }\mu\text{m}$ benötigt, werden für die LDA in der Regel kleinere Silikonpartikel (um $1\text{ }\mu\text{m}$) verwendet.

Die Messgenauigkeit des PIV-Verfahrens ist darüber hinaus abhängig von der gleichmäßigen Verteilung der Glassphären. So sind mindestens 5-10 Sphären pro Interrogationsareal für eine exakte Messung erforderlich. Durch die in der vorgelegten Untersuchung verwendete Wärmepumpe, die eine Düse zur gleichmäßigen Wärmeverteilung besaß, wurde für die gleichmäßige Verteilung der Sphären gesorgt und ein Absetzen der Partikel (seeding) verhindert.

Um die lokale Hämodynamik in Anastomosenmodellen unter Berücksichtigung der physiologischen Umgebungsbedingungen umfassend zu untersuchen, sind insbesondere folgende Aspekte zu berücksichtigen (77):

1. Pulsatiler Fluss.

Hier sollte ein physiologischer Ablauf des Herzzyklus verwendet werden, der die ausgeprägten systolischen Akzelerationen und Dezelerationen beinhaltet und nicht ein rein sinusoidaler oder linearer Fluss. Nur in einem pulsatilen Fluss können sich signifikante Phasenverschiebungen im Sinne des komplexen Widerstandes entwickeln (77).

2. Viskosität der Perfusionslösung.

Für die Messung von Scherraten und die Untersuchung des Fließverhaltens einer Blutströmung in Anastomosen ist die Einhaltung einer dem Blut vergleichbaren Viskosität unabdingbar (141). Neben der Abhängigkeit der lokalen Hämodynamik ist hier vor allem der direkte Einfluss auf die Höhe des peripheren Widerstandes von Bedeutung. Da die Viskosität einer Lösung darüber hinaus temperaturabhängig ist, wurde in der vorgestellten Untersuchung eine konstante Temperatur von 25°C durch den Einsatz einer Wärmepumpe aufrechterhalten.

3. Peripherer Widerstand, hydraulische Impedanz des Ausstromgebietes.

Dieser wichtige Aspekt wurde bislang in den meisten Arbeiten nicht berücksichtigt. Einige Studien verwendeten zwar standardisierte distale Ausstromverhältnisse, welche meist 1:1 oder 1:2 betragen, jedoch wurde bislang weder der periphere Widerstand oder die hydraulische Impedanz des Abstromes als Einflussfaktor berücksichtigt und simuliert (148). Wie in der vorgelegten Untersuchung durch die intraoperative selektive crurale Widerstandsmessung gezeigt wurde, betrug das crurale ante- und retrograde Abstromverhältnis 1:1. Aus diesem Grunde wurde in der vorgestellten in-vitro Studie ebenfalls ein 1:1-Verhältnis verwendet.

Die Flussvisualisierungen der cruralen Taylor-Patch-, Miller-Cuff- und FCPP-Anastomosen zeigte übereinstimmend, dass sich in allen Formen unterschiedlich große Separationszonen mit lokal niedrigen Scherraten ausbildeten.

Darüber hinaus entwickelte sich auf dem Boden der Empfängerarterie, vor allem des Taylor-Patches, eine Stagnationszone durch die Aufteilung des Zentralstromes in die ante- und retrograden Ausströme. Eine vergleichbare Zone fand sich ebenfalls auf dem Boden der Empfängerarterie der Miller-Cuff Anastomose. Bei der femorocruralen Patch-Prothese konnte sich eine Stagnationszone auf dem Boden der Arterie durch die besondere Geometrie der Anastomose nicht ausbilden. Die räumliche Korrelation der Hyperplasiezonen mit den Separations- bzw. Stagnationszonen innerhalb der Anastomosen zeigte, dass diese quasi deckungsgleich waren. Die Intimalhyperplasiepolster, welche von verschiedenen Autoren in vergleichbaren End-zu-Seit-Anastomosen beschrieben wurden entwickelten sich exakt in den Abschnitten der Anastomosenhaube und -ferse, in denen es durch Strömungsablösungen vom Zentralstrom zu Separationszonen mit niedrigen internen Scherraten und Scherstress kommt. Zu einer Strömungsablösung kommt es regelhaft, wenn der Winkel zwischen einem Zentralstrom und einer Rohr- oder Gefäßwand plötzlich größer als 6° wird (149). Dieses Phänomen ist in der Fluidmechanik seit langem bekannt und wird beispielsweise bei Diffusern gefunden, die dazu konstruiert wurden, eine Strömungsverlangsamung zu induzieren. Die Winkelüberschreitung wurde bei allen untersuchten Anastomosen gefunden. Durch die Aufweitung der Haubenregion durch den Venenpatch ist sie beim Taylor-Patch am größten, gefolgt von der Miller-Cuff Anastomose. Trotz der quasi End-zu-End-Konfiguration des antegraden Schenkels der FCPP fand sich auch bei dieser Form eine Haubenseparation, welche jedoch vergleichsweise klein war.

Infolge des, geometrisch bedingten, abrupten Flussrichtungswechsels in einer End-zu-Seit-Anastomose sind in jedem End-zu-Seit-Design Separationszonen zu erwarten. Diese fluiddynamischen Grundlagen sollten bei zukünftigen Anastomenentwicklungen berücksichtigt werden.

Bei der Untersuchung der Übergangszonen zwischen den Separations- und Stagnationszonen zeigte sich, dass in diesem Bereich deutlich höhere mittlere Scherstressraten vorhanden waren als im Zentralstrom und den Separationen. Diese bemerkenswerten

Befunde ließen sich in allen untersuchten Modellen nachweisen. Die Scherstresse waren auch höher, als innerhalb des homogenen laminaren Zentralstromes. Neben den hohen Scherstressen fanden sich hohe Vorticity-Raten aufgrund der hohen lokalen Fluidrotationen, welche sich im Bereich zwischen Zentralstrom und den teilweise entgegengesetzt zur Flussrichtung rotierenden Separationsbezirken ausbildeten.

Ebenfalls in diesen Zonen fanden sich hohe lokale negative Schergeschwindigkeiten (engl. strain rates) in Richtung der Separationszonen, so dass man hier von zusätzlich vorhandenen Kompressionskräften ausgehen muss (150).

In den genannten Übergangszonen zwischen dem Hochgeschwindigkeits-Zentralstrom und den Totwasserzonen der Haube, Ferse und Boden fanden sich daher hohe additive Scherkräfte. Die hohen Scherkräfte wurden nicht nur durch die flüssigkeitsbedingte Scherung, sondern auch durch die Rotation der Flüssigkeit und hohe negative Schergeschwindigkeiten hervorgerufen. Eine vergleichbare Scherkraftumgebung findet man in der Regel lediglich direkt an der Wand der Arterie zwischen dem Zentralstrom und den Endothelzellen, wo die anliegenden hohen Scherkräfte, wie beschrieben, für die Homöostase der Gefäßwand verantwortlich sind. Das bedeutet umgekehrt, dass im Zentrum der hier untersuchten End-zu-Seit-Anastomosen Wand-scherbedingungen vorherrschten.

Demnach müssten an diesen Übergangszonen die Endothelzellen der hyperplasierten Areale wieder dem normal hohen Wandscherstress ausgesetzt sein und die weitere Progression der Intimahyperplasie sistieren. Durch die langsam fortschreitende Progression der Intimahyperplasie in das Zentrum der Anastomose kommt es allmählich zu einer Abschwächung des Zentralstrom-Wand-Winkels mit einer konsekutiven Verkleinerung der Separationszonen, welche im Idealfall vollständig aufgelöst werden. Zu diesem Zeitpunkt stellt das ehemalige Anastomosenzentrum jedoch eine, in der Regel schon narbig umgewandelte, manifeste Stenose für den einströmenden cruralen Bypass dar, so dass die Gefahr einer lokalen Thrombose mit konsekutivem Bypassverschluss besteht.

Es folgt, dass die maximale Ausdehnung der Hyperplasiezonen abhängig ist von der

Weite des Hochgeschwindigkeits-Zentralstromes, der aus dem Bypass kommend sich aufteilt und in die beiden Ausströme umgelenkt wird. Dieser „effektive“ Zentralstrom ist abhängig vom Lumen des zuführenden Bypass und der mittleren Flussgeschwindigkeit des durch den Bypass strömenden Blutes. Über diese beiden Parameter nimmt die Compliance des Bypass einen direkten Einfluss auf den effektiven Zentralstrom. Bei einem entsprechenden Compliance- und Größen-Mismatch zwischen Graft und Empfängergefäß kommt es zur Ausbildung einer Pseudointima-Schicht auf der luminalen Seite des Bypass, die zu einer Lumenverkleinerung des Bypass führt (123). Hierdurch kommt es im Laufe der Zeit zu einer fortschreitenden Verschmälerung des effektiven Zentralstromes, welche sich bis in die Anstomose fortsetzt und die Progression der subendothelialen Hyperplasie in Gang halten könnte. Es ist daher von einem empfindlichen dynamischen Gleichgewicht zwischen der Entstehung und Progression der anastomosennahen Intimahyperplasie und der sich entwickelnden Pseudointima innerhalb des zuführenden Bypass auszugehen, wobei beide darüber hinaus abhängig

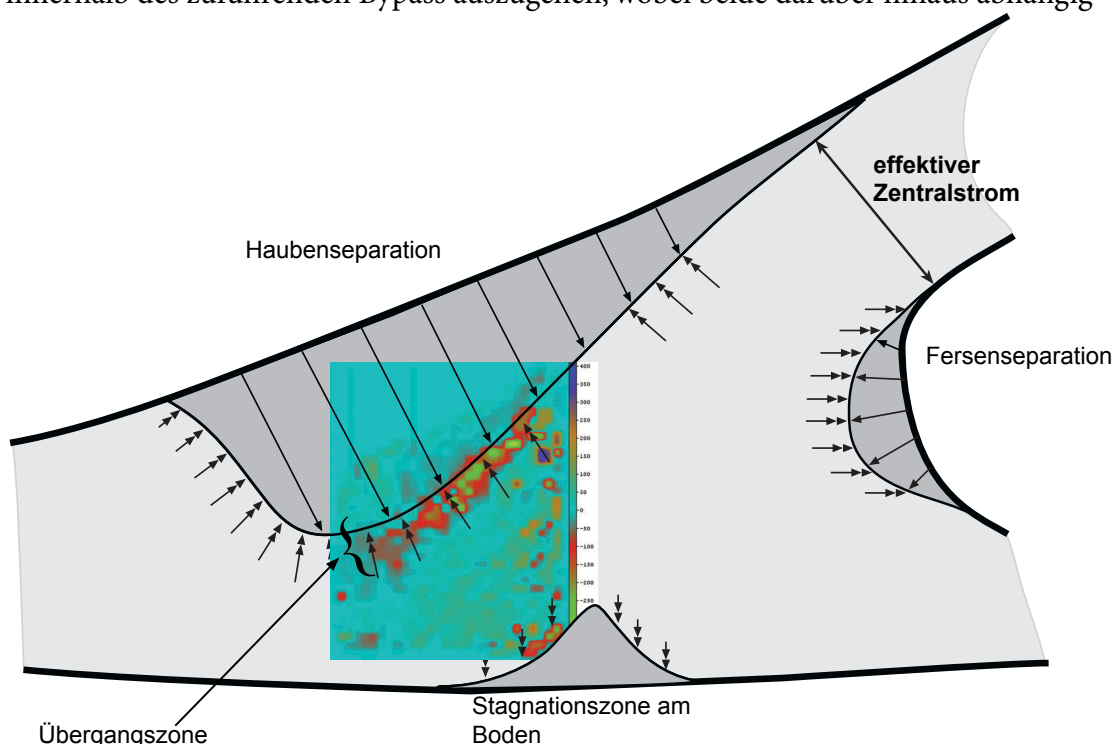


Abb. 29. Theorie des effektiven Zentralstroms, dargestellt am Beispiel einer distalen End-zu-Seit-Anastomose (Taylor-Patch). Im Bereich der Separations- und Stagnationszonen kommt es zur Bildung von subendothelialen Hyperplasiepolstern. In der Übergangszone im Randbereich des effektiven Zentralstromes herrschen hohe Scherstressfelder, die den weiteren Progress der IH-Bildung möglicherweise aufhalten können.

von einem ausreichend hohen runoff mit niedrigem peripheren Widerstand sind.

Neben der Problematik der Bildung der subendothelialen Hyperplasie sind zwei weitere Aspekte bei der Beurteilung der lokalen Hämodynamik in Anastomosen von Bedeutung. Durch die auftretenden Stagnationszonen kommt es zu bedeutenden Energieverlusten, welche durch die auftretenden viskösen Scherkräfte hervorgerufen werden. Darüber hinaus wird Energie für die Aufrechterhaltung der retrograden Wirbelströme in den Hauben- (Taylor-Patch) oder Fersenregionen (Miller-Cuff) aufgewendet. Insbesondere in den Ausstromgebieten der Miller-Cuff Anastomose, des Taylor-Patches sowie im retrograden Ausstrom der FCPP kam es zu ausgeprägten Flüssigkeitsbeschleunigungen beim Übertritt in die kleinlumigen Ausstromgefäße. Derartige Flussbeschleunigungen führen ebenfalls zu hohen und an dieser Stelle nicht erforderlichen Energieverlusten, bei denen die kinetische Energie in Wärme umgewandelt wird (149). Diese schwer quantifizierbaren Energieverluste wurden in der vorliegenden Arbeit in Anlehnung an die Bernoullische Gleichung geschätzt. Sie zeigten das Ausmaß der Verluste, welche durch die unphysiologische End-zu-Seit-Konstruktion entstehen. Die Berechnungen ergaben für die Taylor-Patch und Miller-Cuff Anastomosen vergleichbare Verluste, welche in äquivalenten Längen (in m) gemessen wurden. Lediglich der distale Schenkel der FCPP-Anastomose, welcher vom Design her einer termino-terminalen Verbindung entspricht, wies vergleichsweise geringe Energieverluste auf. Da die Bernoullische Gleichung nur für lineare und nicht für pulsatile Strömungen gilt, wurden zum Vergleich der Energieverluste die mittleren systolischen und diastolischen PIV-Geschwindigkeiten für die Berechnung herangezogen.

Gerade für die Aufrechterhaltung der Offenheit von cruralen Bypässen könnten die gezeigten Energieverluste eine besondere Gefahr darstellen, da die Perfusion der abnehmenden cruralen Gefäßabschnitte durch den hohen natürlichen Wellenwiderstand dieser Gefäßprovinzen gekennzeichnet ist. Derartig hohe Energieverluste, wie sie durch die Einbringung einer End-zu-Seit-konfigurierten Anastomose in cruraler Position entstehen, gefährden möglicherweise die Perfusion der kleinlumi-

gen cruralen Abstromgefäße. Durch den vorherrschenden hohen Wellenwiderstand kommt es neben der direkten auch zu einer indirekten Beeinflussung der Energieverluste durch die Vergrößerung der Stagnationszonen, welche in diesem Fall als Zwischenpuffer dienen, bis das ausströmende Blut den Widerstand überwinden und aus der Anastomose ausströmen kann. Dieser Umstand zeigt, dass die Berücksichtigung von Strömungswiderständen bei in-vitro Untersuchungen von peripheren Bypassanastomosen entscheidend ist.

Es ist daher zu erwarten, dass bei Berücksichtigung von fluiddynamischen Gesetzen und Grundlagen das funktionelle Design zukünftiger Anastomosen entscheidend verbessert werden kann.

V. Zusammenfassung

Durch die intraoperative Anwendung der extrakorporalen Bypassflow-Messung wurde zum ersten Mal die Messung und Berechnung der hydraulischen Impedanz möglich, welche vor über 50 Jahren durch McDonald und Womersley in die Herz- und Kreislaufphysiologie eingeführt wurde.

Von den in der vorgelegten Untersuchung berücksichtigten Variablen des hydraulischen Impedanzkonzeptes zeigte sich, dass die Phasenverschiebung zwischen Druck- und Flusskurven, gemessen als erster Impedanzphasenwinkel, die größte klinische Bedeutung hatte. Mit Hilfe der Phasenverschiebung wurde die Langzeitprognose von femoro-poplitealen und insbesondere cruralen Bypässen eindeutig vorhersagbar.

Sämtliche Bypässe zu Ausstromgebieten, die einen hohen Wellenwiderstand von $< -40^\circ$ aufwiesen, waren innerhalb von 16 Monaten nach der Operation verschlossen.

Das Verhalten der Impedanzparameter nach Prostaglandinapplikation bestätigte die bisherigen tierexperimentellen Erfahrungen. Durch die induzierte Vasodilatation kam es neben der Senkung des linearen Strömungswiderstandes auch zu einem deutlichen Abfall des pulsatischen Wellenwiderstandes. Dieser wurde durch eine Verringerung der Phasenverschiebung zwischen Fluss- und Druckkurven charakterisiert.

Es zeigte sich, dass die isolierte Prostaglandinreaktion, unabhängig von den Ruhewerten der Phasenwinkel, ein weiterer Prognosefaktor von cruralen Bypässen war.

Sämtliche Rekonstruktionen, die zu Anschlussgefäßen geführt wurden, welche keine Prostaglandinreaktion mehr zeigten, waren innerhalb von 9 Monaten postoperativ verschlossen. Hierdurch konnte die Genauigkeit der Vorhersagbarkeit von Bypassverschlüssen noch verbessert werden.

Um den peripheren Ausstromwiderstand präoperativ zu beurteilen, wird in der Regel die Angiographie des betroffenen Beines verwendet. Es zeigte sich jedoch in der vorgelegten Studie, dass die konventionellen Angiographien weder mit der Prognose der peripheren Rekonstruktionen noch mit den intraoperativ gemessenen linearen oder pulsatischen Widerständen korrelierte. Dieses ist um so mehr von Bedeutung, da die Operationsplanung in der Regel anhand der Angiographien erfolgt. In kritischen

Fällen, in denen der periphere Abstrom aufgrund einer schwachen Kontrastierung der Anschlussgefäße nicht sicher zu bestimmen ist, sollten aus diesem Grund zusätzliche dynamische Untersuchungen, wie die farbkodierte Duplexsonographie oder Magnetresonanz-Angiographie erfolgen. Betroffenen Patienten sollten die möglicherweise beinerhaltenden peripheren Rekonstruktionen daher nicht alleine aufgrund des angiographischen Befundes verwehrt werden.

Der hohe lineare und pulsatile Widerstand ist zusammen mit der Anastomosengeometrie weiterhin dafür verantwortlich, dass es innerhalb der Anastomosen zu ausgeprägten Flusseparationen kommt. Wie mit Hilfe der Particle Image Velocimetry-Untersuchung gezeigt wurde, finden diese sich innerhalb der klassischen End-zu-Seit-Anastomosen im Bereich der Haube und der Fersenregionen. Darüber hinaus kommt es in Abhängigkeit von der Geometrie zu einer Stagnationszone auf dem Boden der Anastomose. Innerhalb dieser Flussablösungszonen fanden sich Scherstressmuster, die deutlich unterhalb des normalen Wandscherstressniveaus lagen. Zwischen dem Zentralstrom und den Separationszonen ließen sich darüber hinaus Übergangszonen mit deutlich höherem Scherstress nachweisen. Diese Befunde unterstützen die sogenannte low-shear Theorie, welche zur Erklärung der subendothelialen Intimahyperplasie herangezogen wird. Hiernach kommt es infolge von erniedrigtem Wandscherstress zu einem arteriellen Remodelling mit dem Ziel, das physiologisch hohe Scherstressniveau wieder herzustellen. Das Remodelling erfolgt durch eine endothelvermittelte Umbaukaskade, die zu einer Proliferation subendothelialer glatter Muskelzellen führt. Entscheidend war hierbei der Nachweis, dass Endothelzellen in der Lage sind, den anliegenden Scherstress zu messen und weiterzuleiten. Die räumliche Korrelation der typischen Prädilektionsstellen der Intimahyperplasie mit den durch PIV nachgewiesenen Flussablösungen zeigte eine sehr hohe Übereinstimmung. Neben den Hauben- und Fersenseparationen entwickelte sich eine Stagnationszone am Boden des Empfängergefäßes.

Ein weiterer wichtiger Aspekt in diesem Zusammenhang war der erstmals erhobene Befund, dass in der Übergangszone zwischen Zentralstrom und Separationen nor-

male Wandscherbedingungen vorlagen. Hierbei könnte es sich um das erforderliche Stoppsignal für die Endothelzellen handeln, die Stimulation der subendothelialen Myozyten einzustellen.

Beide Befunde unterstützen zusammenfassend die oben genannte low-shear-Theorie. Es sind jedoch weitere Untersuchungen erforderlich, um das Zusammenspiel von mechanischen Kräften und Endothelzellregulation aufzuklären. Darüber hinaus sind weitere Verbesserungen des Anastomosendesigns erforderlich, um die hämodynamisch ungünstige End-zu-Seit-Anastomose, welche aufgrund des nachgewiesenen distalen Flow-Splitting auch weiterhin sinnvoll ist, zu optimieren. Insbesondere ist hierbei die Minimierung der Separationszonen und der hohen Energieverluste erforderlich. Mit Hilfe der Particle Image Velocimetry lassen sich diese Designanpassungen jedoch schnell realisieren und überprüfen.

Literaturverzeichnis

- (1) Hooi JD, Stoffers HE, Kester AD, Rinkens PE, Kaiser V, van Ree JW et al. Risk factors and cardiovascular diseases associated with asymptomatic peripheral arterial occlusive disease. The Limburg PAOD Study. *Peripheral Arterial Occlusive Disease. Scand J Prim Health Care* 1998; 16(3):177-182.
- (2) Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286(11):1317-1324.
- (3) Hirsch AT, Hiatt WR. PAD awareness, risk, and treatment: new resources for survival-the USA PARTNERS program. *Vasc Med* 2001; 6(3 Suppl):9-12.
- (4) Vogt MT, Wolfson SK, Kuller LH. Lower extremity arterial disease and the aging process: a review. *J Clin Epidemiol* 1992; 45(5):529-542.
- (5) Dawson I, Van Bockel JH. Reintervention and mortality after infrainguinal reconstructive surgery for leg ischaemia. *Br J Surg* 1999; 86(1):38-44.
- (6) Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 1996; 94(11):3026-3049.
- (7) Schmieder FA, Comerota AJ. Intermittent claudication: magnitude of the problem, patient evaluation, and therapeutic strategies. *Am J Cardiol* 2001; 87(12A):3D-13D.
- (8) Kunlin J. Le traitement de l'artérite oblitérante par la greffe veineuse. *Arch.Mal.Coeur.* 42, 371-372. 1949.
- (9) Dos Santos C. Sur la désobstruction des thromboses artérielles anciennes. *Mem.Acad.Chir.* 73, 409. 1947.

- (10) Jeger E. Die Chirurgie der Blutgefäße und des Herzens. Berlin: Hirschwald, 1913.
- (11) Carrel A. The surgery of blood vessels. Bull. Johns. Hopk. Hosp. 19, 18-27. 1906.
- (12) Voorhees AB, Jaretzki A, Blakemore A. The use of tubes constructed from Vinyon "N" cloth in bridging arterial defects. 135, 332. 1952.
- (13) Rutherford RB, Jones DN, Bergentz SE, Bergqvist D, Comerota AJ, Dardik H et al. Factors affecting the patency of infrainguinal bypass. J Vasc Surg 1988; 8(3): 236-246.
- (14) Veith FJ, Gupta SK, Ascer E, White-Flores S, Samson RH, Scher LA et al. Six-year prospective multicenter randomized comparison of autologous saphenous vein and expanded polytetrafluoroethylene grafts in infrainguinal arterial reconstructions. J Vasc Surg 1986; 3(1):104-114.
- (15) Bergan JJ, Veith FJ, Bernhard VM, Yao JS, Flinn WR, Gupta SK et al. Randomization of autogenous vein and polytetrafluoroethylene grafts in femoral-distal reconstruction. Surgery 1982; 92(6):921-930.
- (16) Johnson WC, Lee KK. A comparative evaluation of polytetrafluoroethylene, umbilical vein, and saphenous vein bypass grafts for femoral-popliteal above-knee revascularization: a prospective randomized Department of Veterans Affairs cooperative study. J Vasc Surg 2000; 32(2):268-277.
- (17) Sterpetti AV, Schultz RD, Feldhaus RJ, Peetz D-JJ. Seven-year experience with polytetrafluoroethylene as above-knee femoropopliteal bypass graft. Is it worthwhile to preserve the autologous saphenous vein? J Vasc Surg 1985; 2(6): 907-912.
- (18) Schwartz LB, Purut CM, O'Donohoe MK, Smith PK, Hagen PO, McCann RL. Quantitation of vascular outflow by measurement of impedance. J Vasc Surg 1991; 14(3):353-363.

- (19) Veith FJ, Gupta S, Daly V. Management of early and late thrombosis of expanded polytetrafluoroethylene (PTFE) femoropopliteal bypass grafts: favorable prognosis with appropriate reoperation. *Surgery* 1980; 87(5):581-587.
- (20) Mamode N, Scott RN. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001487.
- (21) Eickhoff JH, Broome A, Ericsson BF, Buchardt-Hansen HJ, Kordt KF, Mouritzen C et al. Four years' results of a prospective, randomized clinical trial comparing polytetrafluoroethylene and modified human umbilical vein for below-knee femoropopliteal bypass. *J Vasc Surg* 1987; 6(5):506-511.
- (22) Ascer E, Veith FJ, Morin L, White FS, Scher LA, Samson RH et al. Quantitative assessment of outflow resistance in lower extremity arterial reconstructions. *J Surg Res* 1984; 37(1):8-15.
- (23) Ascer E, Veith FJ, White-Flores SA, Morin L, Gupta SK, Lesser ML. Intraoperative outflow resistance as a predictor of late patency of femoropopliteal and infrapopliteal arterial bypasses. *J Vasc Surg* 1987; 5(6):820-827.
- (24) Vos GA, Rauwerda JA, van den Broek TA, Bakker FC. The correlation of perioperative outflow resistance measurements with patency 109 infrainguinal arterial reconstructions. *Eur J Vasc Surg* 1989; 3(6):539-542.
- (25) Peterkin GA, LaMorte WW, Menzoian JO. Runoff resistance and early graft failure in infrainguinal bypass surgery. *Arch Surg* 1988; 123(10):1199-1201.
- (26) Cooper GG, Austin C, Fitzsimmons E, Brannigan PD, Hood JM, D'Sa AA. Outflow resistance and early occlusion of infrainguinal bypass grafts. *Eur J Vasc Surg* 1990; 4(3):279-283.
- (27) Davies AH, Magee TR, Horrocks M. Intraoperative measurement of vascular graft resistance as a predictor of early outcome. *Br J Surg* 1993; 80(7):854-857.

- (28) LaMorte WW, Menzoian JO, Sidawy A, Heeren T. A new method for the prediction of peripheral vascular resistance from the preoperative angiogram. *J Vasc Surg* 1985; 2(5):703-708.
- (29) McDonald DA. The relation of pulsatile pressure to flow in arteries. *J. Physiol.* 127, 533-552. 1955.
- (30) Womersley JR. Oscillatory flow in arteries: effect of radial variation in viscosity on rate of flow. *J. Physiol.* 127, 38P-39P. 1955.
- (31) Randall JE, Stacy RW. Mechanical impedance of the dog's hindleg to pulsatile blood flow. *Am J Physiol* 1956; 187:94.
- (32) Milnor WR. Vascular Impedance. In: Milnor WR, editor. *Hemodynamics*. Baltimore: Williams & Williams, 1989: 167-203.
- (33) Cave FD, Walker A, Naylor GP, Charlesworth D. The hydraulic impedance of the lower limb: its relevance to the success of bypass operations for occlusion of the superficial femoral artery. *Br J Surg* 1976; 63(5):408-412.
- (34) Butler PA. Hydraulic input impedance as a means of quantifying arterial properties: pilot study. University of Sussex, 1977.
- (35) Krüger U, Heise M, Scholz H, Bürger K. Der komplexe periphere Widerstand - ein Prognosekriterium für die Offenheitsrate peripherer Gefäßbypasses? *Vasa Suppl* 1997; 48(26):11-15.
- (36) McDonald DA. *Blood Flow in Arteries*. 2 ed. Baltimore: Williams & Williams, 1974.
- (37) Westerhof N, Elzinga G. Normalized input impedance and arterial decay time over heart period are independent of animal size. *Am J Physiol* 1991; 261(1 Pt 2):R126-R133.

- (38) Taylor MG. An introduction to some recent developments in arterial haemodynamics. *Australas Ann Med* 1966; 15(1):71-86.
- (39) Taylor MG. Use of random excitation and spectral analysis in the study of frequency-dependent parameters of the cardiovascular system. *Circ Res* 1966; 18(5):585-595.
- (40) O'Rourke MF, Taylor MG. Vascular impedance of the femoral bed. *Circ Res* 1966; 18:126-139.
- (41) Scheffler P, de la HD, Leipnitz G. Therapeutic efficacy of intravenously applied prostaglandin E1. *Vasa Suppl* 1989; 28:19-25.
- (42) Scheffler P, de la HD, Rogatti W. [Prostaglandin E1 in intermittent claudication]. *Vasa Suppl* 1992; 35:147-148.
- (43) Hepp W, von Bary S, Corovic D, Diehm C, Muhe E, Rudofsky G et al. [Randomized study comparing the clinical effectiveness of intravenous prostaglandin E1 and intravenous pentoxifylline in patients with Fontaine stage IIb arterial occlusive disease]. *Vasa Suppl* 1991; 33:348-349.
- (44) Fietze-Fischer B, Gruss JD, Bartels D, Vargas-Montano H, Stritter W. Prostaglandin E1 as an adjuvant therapy in the event of femoropopliteal and crural great saphenous vein in situ bypass surgery. *Vasa Suppl* 1987; 17:23-25.
- (45) Rexroth W, Amendt K, Rommele U, Stein U, Wagner E, Hild R. [Effects of prostaglandin E1 on hemodynamics and metabolism of the extremities in healthy humans and patients with stage III and IV arterial occlusive disease]. *Vasa* 1985; 14(3):220-224.
- (46) Rudofsky G. The effect of intra-arterial and intravenous prostaglandin E1 in a model of ischemia in healthy volunteers. In: Sinzinger H, Rogatti W, editors. *Prostaglandin in Atherosclerosis*. Berlin: Springer Verlag, 1986: 49-53.

- (47) Rudofsky G. Zur Wirkung von Prostaglandin E1 auf Kollateralarterien bei arterieller Verschußkrankheit. In: Heidrich, Böhme, Rogatti, editors. Prostaglandin E1. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag, 1988: 144-150.
- (48) Krueger U, Scholz H, Heise M, Adeberg P, Petzold M, Zanol J et al. Effect of intravenous iloprost and alprostadil (PGE1) on peripheral resistance during femoro-distal reconstructions. *Int Angiol* 2000; 19(4):358-365.
- (49) Dos Santos R. L'arteriographie des membres, de l'aorte et ses braches abdominales. *Bill.Soc.Natl.Chir.* 55, 587. 1929.
- (50) Smith TP, Cragg AH, Berbaum KS, Ryals TJ, Sato Y. Techniques for lower-limb angiography: a comparative study. *Radiology* 1990; 174(3 Pt 2):951-955.
- (51) Menzoian JO, La Morte WW, Cantelmo NL, Doyle J, Sidawy AN, Savenor A. The preoperative angiogram as a predictor of peripheral vascular runoff. *Am J Surg* 1985; 150(3):346-352.
- (52) Biancari F, Alback A, Ihlberg L, Kantonen I, Luther M, Lepantalo M. Angiographic runoff score as a predictor of outcome following femorocrural bypass surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 17(6):480-485.
- (53) Scott DJ, Hunt G, Beard JD, Hartnell GG, Horrocks M. Arteriogram scoring systems and Pulse Generated runoff in the assessment of patients with critical ischaemia for femorodistal bypass. *Br J Surg* 1989; 76(11):1202-1206.
- (54) Alback A, Roth WD, Ihlberg L, Biancari F, Lepantalo M. Preoperative angiographic score and intraoperative flow as predictors of the mid-term patency of infrapopliteal bypass grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 20(5):447-453.
- (55) Alback A, Biancari F, Saarinen O, Lepantalo M. Prediction of the immediate outcome of femoropopliteal saphenous vein bypass by angiographic runoff score. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 15(3):220-224.

- (56) Thompson MM, Sayers RD, Beard JD, Hartshorne T, Brennan JA, Bell PR. The role of pulse-generated run-off, Doppler ultrasound and conventional arteriography in the assessment of patients prior to femorocrural bypass grafting. *Eur J Vasc Surg* 1993; 7(1):37-40.
- (57) Eiberg JP, Lundorf E, Thomsen C, Schroeder TV. Peripheral vascular surgery and magnetic resonance arteriography-a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22(5):396-402.
- (58) Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997; 26(3):517-538.
- (59) Stonebridge PA, Prescott RJ, Ruckley CV. Randomized trial comparing infringuinal polytetrafluoroethylene bypass grafting with and without vein interposition cuff at the distal anastomosis. The Joint Vascular Research Group. *J Vasc Surg* 1997; 26(4):543-550.
- (60) Lidman D, Lyczakowski T, Daniel RK. The morphology and patency of arterial and venous microvascular anastomoses throughout the first post-operative year. A histological study. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1984; 18(2):187-192.
- (61) Bassiouny HS, White S, Glagov S, Choi E, Giddens DP, Zarins CK. Anastomotic intimal hyperplasia: mechanical injury or flow induced. *J Vasc Surg* 1992; 15(4):708-716.
- (62) Ojha M, Leask RL, Johnston KW, David TE, Butany J. Histology and morphology of 59 internal thoracic artery grafts and their distal anastomoses. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(4):1338-1344.
- (63) Sottiurai VS, Yao JS, Flinn WR, Batson RC. Intimal hyperplasia and neointima: An ultrastructural analysis of thrombosed grafts in humans. *Surgery* 1983; 93(6):809-817.

- (64) Imparato AM, Bracco A, Kim GE, Zeff R. Intimal and neointimal fibrous proliferation causing failure of arterial reconstructions. *Surgery* 1972; 72(6): 1007-1017.
- (65) Salam T, Lumsden A, Suggs W, Ku DN. Low shear stress promotes intimal hyperplasia thickening. *J.Vasc.Invest.* 2[1], 12-22. 1996.
Ref Type: Generic
- (66) Zarins CK, Zatina MA, Giddens DP, Ku DN, Glagov S. Shear stress regulation of artery lumen diameter in experimental atherogenesis. *J Vasc Surg* 1987; 5(3):413-420.
- (67) Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1994; 330(20):1431-1438.
- (68) Davies PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev* 1995; 75(3):519-560.
- (69) Davies PF, Polacek DC, Handen JS, Helmke BP, DePaola N. A spatial approach to transcriptional profiling: mechanotransduction and the focal origin of atherosclerosis. *Trends Biotechnol* 1999; 17(9):347-351.
- (70) Barbee KA, Davies PF, Lal R. Shear stress-induced reorganization of the surface topography of living endothelial cells imaged by atomic force microscopy. *Circ Res* 1994; 74(1):163-171.
- (71) How TV, Rowe CS, Gilling-Smith GL, Harris PL. Interposition vein cuff anastomosis alters wall shear stress distribution in the recipient artery. *J Vasc Surg* 2000; 31(5):1008-1017.
- (72) Ojha M. Spatial and temporal variations of wall shear stress within an end-to-side arterial anastomosis model. *J Biomech* 1993; 26(12):1377-1388.

- (73) Noori N, Scherer R, Perktold K, Czerny M, Karner G, Trubel M et al. Blood flow in distal end-to-side anastomoses with PTFE and a venous patch: results of an in vitro flow visualisation study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18(3): 191-200.
- (74) Dutta A, Wang DM, Tarbell JM. Numerical analysis of flow in an elastic artery model. *J Biomech Eng* 1992; 114(1):26-33.
- (75) Rhee K, Tarbell JM. A study of the wall shear rate distribution near the end-to-end anastomosis of a rigid graft and a compliant artery. *J Biomech* 1994; 27(3): 329-338.
- (76) Crawshaw HM, Quist WC, Serallach E, Valeri CR, LoGerfo FW. Flow disturbance at the distal end-to-side anastomosis. Effect of patency of the proximal outflow segment and angle of anastomosis. *Arch Surg* 1980; 115(11):1280-1284.
- (77) Liepsch D. Fundamental flow studies in models of human arteries. *Front Med Biol Eng* 1993; 5(1):51-55.
- (78) Wernet MP, Subramanian A, Mu H, Kadambi JR. Comparison of particle image velocimetry and laser Doppler anemometry measurements in turbulent fluid flow. *Ann Biomed Eng* 2000; 28(11):1393-1396.
- (79) Westerweel J. Fundamentals of digital particle image velocimetry. *Meas.Sci.Technol.* 8, 1379-1392. 1997.
Ref Type: Generic
- (80) Raffel M, Willert C, Kompenhans J. *Particle Image Velocimetry*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 1998.
- (81) Stamhuis E, Videler J. Quantitative flow analysis around aquatic animals using laser sheet particle image velocimetry. *J Exp Biol* 1995; 198(Pt 2):283-294.

- (82) Taylor RS, Loh A, McFarland RJ, Cox M, Chester JF. Improved technique for polytetrafluoroethylene bypass grafting: long-term results using anastomotic vein patches. *Br J Surg* 1992; 79(4):348-354.
- (83) Miller JH, Foreman RK, Ferguson L, Faris I. Interposition vein cuff for anastomosis of prosthesis to small artery. *Aust N Z J Surg* 1984; 54(3):283-285.
- (84) Ruckert RI, Settmacher U, Kruger U, Scholz H. Femorodistal PTFE bypass grafting for severe limb ischaemia: results of a prospective clinical study using a new distal anastomotic technique. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 20(1):51-56.
- (85) Batson RC, Sottiurai VS, Craighead CC. Linton patch angioplasty. An adjunct to distal bypass with polytetrafluoroethylene grafts. *Ann Surg* 1984; 199(6):684-693.
- (86) Heise M, Kruger U, Settmacher U, Sklenar S, Neuhaus P, Scholz H. A new method of intraoperative hydraulic impedance measurement provides valuable prognostic information about infrainguinal graft patency. *J Vasc Surg* 1999; 30(2):301-308.
- (87) Beard JD, Scott DJ, Skidmore R, Baird RN, Horrocks M. Operative assessment of femorodistal bypass grafts using a new Doppler flowmeter. *Br J Surg* 1989; 76:925-928.
- (88) Henneken V, Bischoff-Everding C, Frank J, Scholz U, Hennig E, Hepp W. Einfluss des Abflusswiderstandes auf die Ergebnisse in der kruralen Arterienchirurgie. [Effect of vascular resistance on results in crural artery surgery]. *Vasa Suppl* 1992; 36(1973):Z-Sign.
- (89) Wolffe KD, Bruijnen H, Loeprecht H, Kumpfmüller J, Mayer B, Storm G. Bestimmung des Abflusswiderstandes bei Bypassoperationen mit infra-genualem Anschluss: Ist dadurch eine Prädiktion des Frühverschlusses

möglich? [Determination of vascular resistance in bypass operations with infragenuous anastomosis: is prediction of early occlusion possible with this value?]. *Vasa Suppl* 1992; 36

- (90) Parvin SD, Evans DH, Bell PR. Peripheral resistance measurement in the assessment of severe peripheral vascular disease. *Br J Surg* 1985; 72(9):751-753.
- (91) Wagemann W, Halloul Z. Die intraoperative morphologisch-funktionelle Beurteilung der arteriellen Ausflussbahn-ihre Bedeutung für die Indikation zur Gefäßrekonstruktion im femoro-kruralen Gefäßabschnitt. [Intraoperative morphologic functional evaluation of the arterial outflow tract-its importance for indications for vascular reconstruction of the femoro-crural vascular segment]. *Vasa Suppl* 1992; 36.
- (92) Albrechtsen D. Intra-operative haemodynamic findings and their prognostic significance in femoropopliteal reversed saphenous vein graft bypass operations. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 10(1):67-76.
- (93) Barner HB, Kaminski DL, Codd JE, Kaiser GC, Willman VL. Hemodynamics of autogenous femoropopliteal bypass. *Arch Surg* 1974; 109(2):291-293.
- (94) Lang W, Schweiger H. Die intraoperative Messung des peripheren Widerstandes zur Qualitätskontrolle bei infrainguinalen Gefäßrekonstruktionen. [Intraoperative measurement of peripheral vascular resistance for quality control in infra-inguinal vascular reconstruction]. *Vasa Suppl* 1992; 35.
- (95) Wölfle KD, Bruijnen H, Morski A, Kugelman U, Campbell P, Loeprecht H. The importance of graft blood flow and peripheral outflow resistance for early patency in infrainguinal arterial reconstructions. *Vasa* 1999; 28(1):34-41.
- (96) Carlson LA, Eriksson I. Femoral-artery infusion of prostaglandin E 1 in severe peripheral vascular disease. *Lancet* 1973; 1(7795):155-156.

- (97) Daugherty R-MJ, Daugherty R-MJ. Effects of iv and ia prostaglandin E1 on dog forelimb skin and muscle blood flow. *Am J Physiol* 1971; 220(2):392-396.
- (98) O'Rourke MF, Taylor MG. Input impedance of the systemic circulation. *Circ Res* 1967; 20(4):365-380.
- (99) Cox RH. Determinants of systemic hydraulic power in unanesthetized dogs. *Am J Physiol* 1974; 226(3):579-587.
- (100) Karacagil S, Bayazit M, Bowald S, Almgren B, Eriksson I. A simple infusion method for measurement of intraoperative peripheral vascular runoff resistance. *Surgery* 1991; 109(5):627-632.
- (101) Owen RS, Carpenter JP, Baum RA, Perloff LJ, Cope C. Magnetic resonance imaging of angiographically occult runoff vessels in peripheral arterial occlusive disease [see comments]. *N Engl J Med* 1992; 326(24):1577-1581.
- (102) Carpenter JP, Golden MA, Barker CF, Holland GA, Baum RA. The fate of bypass grafts to angiographically occult runoff vessels detected by magnetic resonance angiography. *J Vasc Surg* 1996; 23(3):483-489.
- (103) Patel KR, Semel L, Clauss RH. Extended reconstruction rate for limb salvage with intraoperative prereconstruction angiography [see comments]. *J Vasc Surg* 1988; 7(4):531-537.
- (104) Lemson MS, Tordoir JH, Daemen MJ, Kitslaar PJ. Intimal hyperplasia in vascular grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19(4):336-350.
- (105) Chervu A, Moore WS. An overview of intimal hyperplasia. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171(5):433-447.
- (106) Bassiouny HS, White S, Glagov S, Choi E, Giddens DP, Zarins CK. Anastomotic intimal hyperplasia: mechanical injury or flow induced. *J Vasc Surg* 1992; 15(4):708-716.

- (107) Milnor WR, Bergel DH, Bargainer JD. Hydraulic power associated with pulmonary blood flow and its relation to heart rate. *Circ Res* 1966; 19(3):467-480.
- (108) Butany JW, David TE, Ojha M. Histological and morphometric analyses of early and late aortocoronary vein grafts and distal anastomoses. *Can J Cardiol* 1998; 14(5):671-677.
- (109) Abbott WM, Megerman J, Hasson JE, L'Italien G, Warnock DF. Effect of compliance mismatch on vascular graft patency. *J Vasc Surg* 1987; 5(2):376-382.
- (110) Hasson JE, Megerman J, Abbott WM. Increased compliance near vascular anastomoses. *J Vasc Surg* 1985; 2(3):419-423.
- (111) Kinley CE, Marble AE. Compliance: a continuing problem with vascular grafts. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1980; 21(2):163-170.
- (112) Clark RE, Apostolou S, Kardos JL. Mismatch of mechanical properties as a cause of arterial prostheses thrombosis. *Surg Forum* 1976; 27(62):208-210.
- (113) Seifert KB, Albo DJ, Knowlton H, Lyman DJ. Effect of elasticity of prosthetic wall on patency of small-diameter arterial prostheses. *Surg Forum* 1979; 30(1970):Z.
- (114) Ballyk PD, Walsh C, Butany J, Ojha M. Compliance mismatch may promote graft-artery intimal hyperplasia by altering suture-line stresses. *J Biomech* 1998; 31(3):229-237.
- (115) Stewart SF, Lyman DJ. Effects of a vascular graft/natural artery compliance mismatch on pulsatile flow. *J Biomech* 1992; 25(3):297-310.
- (116) Kidson I, Abbott WM. Low Compliance and Arterial Graft Occlusion. *Circulation* 58[1 Suppl], I-1-I-4. 1978.

- (117) Okuhn SP, Connelly DP, Calakos N, Ferrell L, Pan MX, Goldstone J. Does compliance mismatch alone cause neointimal hyperplasia? *J Vasc Surg* 1989; 9(1): 35-45.
- (118) Swedberg SH, Brown BG, Sigley R, Wight TN, Gordon D, Nicholls SC. Intimal fibromuscular hyperplasia at the venous anastomosis of PTFE grafts in hemodialysis patients. Clinical, immunocytochemical, light and electron microscopic assessment. *Circulation* 1989; 80(6):1726-1736.
- (119) Sottiurai VS. Biogenesis and etiology of distal anastomotic intimal hyperplasia. *Int Angiol* 1990; 9(2):59-69.
- (120) Szilagyi D, Smith E, Whitney DG. The durability of aorto-iliac endarterectomy: A roentgenologic and pathologic study of late recurrence. *Arch Surg*. 89, 827-839. 1964.
- (121) Asada Y, Kisanuki A, Tsuneyoshi A, Marutsuka K, Hatakeyama K, Sumiyoshi A. Effects of inflation pressure of balloon catheter on vascular injuries and subsequent development of intimal hyperplasia in rabbit aorta. *Atherosclerosis* 1996; 121(1):45-53.
- (122) van Erven L, Velema E, Bos AN, Post MJ, Borst C. Thrombogenicity and intimal hyperplasia after conventional and thermal balloon dilation in normal rabbit iliac arteries. *J Vasc Res* 1992; 29(6):426-434.
- (123) Watase M, Kambayashi J, Itoh T, Tsuji Y, Kawasaki T, Shiba E et al. Ultrastructural analysis of pseudo-intimal hyperplasia of polytetrafluoroethylene prostheses implanted into the venous and arterial systems. *Eur J Vasc Surg* 1992; 6(4):371-380.
- (124) Fillinger MF, Reinitz ER, Schwartz RA, Resetarits DE, Paskanik AM, Bredenberg CE. Beneficial effects of banding on venous intimal-medial hyperplasia in arteriovenous loop grafts. *Am J Surg* 1989; 158(2):87-94.

- (125) Fillinger MF, Reinitz ER, Schwartz RA, Resetarits DE, Paskanik AM, Bruch D et al. Graft geometry and venous intimal-medial hyperplasia in arteriovenous loop grafts. *J Vasc Surg* 1990; 11(4):556-566.
- (126) Gnasso A, Carallo C, Irace C, Spagnuolo V, De Novara G, Mattioli PL et al. Association between intima-media thickness and wall shear stress in common carotid arteries in healthy male subjects. *Circulation* 1996; 94(12):3257-3262.
- (127) Zhuang YJ, Singh TM, Zarins CK, Masuda H. Sequential increases and decreases in blood flow stimulates progressive intimal thickening. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 16(4):301-310.
- (128) Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 1999; 282(21):2035-2042.
- (129) Pedersen EM, Oyre S, Agerbaek M, Kristensen IB, Ringgaard S, Boesiger P et al. Distribution of early atherosclerotic lesions in the human abdominal aorta correlates with wall shear stresses measured in vivo. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18(4):328-333.
- (130) Kohler TR, Kirkman TR, Kraiss LW, Zierler BK, Clowes AW. Increased blood flow inhibits neointimal hyperplasia in endothelialized vascular grafts. *Circ Res* 1991; 69(6):1557-1565.
- (131) Fann JI, Sokoloff MH, Sarris GE, Yun KL, Kosek JC, Miller DC. The reversibility of canine vein-graft arterialization. *Circulation* 1990; 82(5 Suppl):IV9-18.
- (132) Davies PF, Remuzzi A, Gordon EJ, Dewey CF, Jr., Gimbrone MA, Jr. Turbulent fluid shear stress induces vascular endothelial cell turnover in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83(7):2114-2117.
- (133) Topper JN, Cai J, Falb D, Gimbrone MA, Jr. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-

- 2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(19):10417-10422.
- (134) Berk BC, Corson MA, Peterson TE, Tseng H. Protein kinases as mediators of fluid shear stress stimulated signal transduction in endothelial cells: a hypothesis for calcium-dependent and calcium-independent events activated by flow. *J Biomech* 1995; 28(12):1439-1450.
- (135) Tai LK, Okuda M, Abe J, Yan C, Berk BC. Fluid shear stress activates proline-rich tyrosine kinase via reactive oxygen species-dependent pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(11):1790-1796.
- (136) Schnitzer JE, Liu J, Oh P. Endothelial caveolae have the molecular transport machinery for vesicle budding, docking and fusion including VAMP, NSF, SNAP, annexins, and GTPases. *J Biol Chem* 1995; 270(24):14399-14404.
- (137) Gudi SR, Clark CB, Frangos JA. Fluid flow rapidly activates G proteins in human endothelial cells. Involvement of G proteins in mechanochemical signal transduction. *Circ Res* 1996; 79(4):834-839.
- (138) Kraiss LW, Raines EW, Wilcox JN, Seifert RA, Barrett TB, Kirkman TR et al. Regional expression of the platelet-derived growth factor and its receptors in a primate graft model of vessel wall assembly. *J Clin Invest* 1993; 92(1):338-348.
- (139) Sharefkin JB, Diamond SL, Eskin SG, McIntire LV, Dieffenbach CW. Fluid flow decreases preproendothelin mRNA levels and suppresses endothelin-1 peptide release in cultured human endothelial cells. *J Vasc Surg* 1991; 14(1):1-9.
- (140) Berk BC, Corson MA. Angiotensin II signal transduction in vascular smooth muscle: role of tyrosine kinases. *Circ Res* 1997; 80(5):607-616.
- (141) Liepsch D, Thurston G, Lee M. Studies of fluids simulating blood-like rheo-

logical properties and applications in models of arterial branches. *Biorheology* 1991; 28(1-2):39-52.

- (142) Fisher RK, How TV, Carpenter T, Brennan JA, Harris PL. Optimising miller cuff dimensions: the influence of geometry on anastomotic flow patterns. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21(3):251-260.
- (143) Fisher RK, How TV, Toonder IM, Hoedt MT, Brennan JA, Gilling-Smith GL et al. Harnessing haemodynamic forces for the suppression of anastomotic intimal hyperplasia: the rationale for precuffed grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21(6):520-528.
- (144) da Silva AF, Carpenter T, How TV, Harris PL. Stable vortices within vein cuffs inhibit anastomotic myointimal hyperplasia? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14(3):157-163.
- (145) Karacagil S, Holmberg A, Narbani A, Eriksson I, Bergqvist D. Composite polytetrafluoroethylene/vein bypass grafts: conventional distal vein segment or vein cuff? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 12(3):337-341.
- (146) Raptis S, Miller JH. Influence of a vein cuff on polytetrafluoroethylene grafts for primary femoropopliteal bypass. *Br J Surg* 1995; 82(4):487-491.
- (147) Panayiotopoulos YP, Taylor PR. A paper for debate: vein versus PTFE for critical limb ischaemia - an unfair comparison? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14(3):191-194.
- (148) Li XM, Rittgers SE. Hemodynamic factors at the distal end-to-side anastomosis of a bypass graft with different POS:DOS flow ratios. *J Biomech Eng* 2001; 123(3):270-276.
- (149) Smits AJ. *A Physical Introduction to Fluid Mechanics*. New York: John Wiley & Sons, 1999.

- (150) Rehm J, Clemens N. An improved method for enhancing resolution of conventional double-exposure single-frame particle image velocimetry. *Exp.Fluids*. 26, 497-504. 1999.

Abkürzungsverzeichnis

CCD	Charge Coupling Device
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EBF	Extrakorporaler Bypassflow
FCPP	Femoro-crurale Patch-Prothese
i.a.	intraarteriell
ID	Innendurchmesser
IH	Intimahyperplasie
i.v.	intravenös
LDA	Laser Doppler Anemometrie
P ₁	Supragenuales Segment der A. femoralis superficialis
P ₃	Infragenuales Segment der A. femoralis superficialis
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PIV	Particle Image Velocimetry
PRU	Peripheral Resistance Unit
PTFE	Polytetrafluoroethylen
SVS/ICSVS	Society for Vascular Surgery/International Society for Cardiovascular Surgery
Z ₀	Charakteristische Impedanz
Z _x	Input-Impedanz

Danksagung

Meinem sehr verehrten Lehrer, Prof. Dr. med. Peter Neuhaus möchte ich für seine kontinuierliche Förderung sowohl meiner klinischen als auch wissenschaftlichen Arbeit danken. Insbesondere danke ich ihm für das in mich gesetzte Vertrauen und für die Möglichkeit, diese zeitaufwendige Arbeit neben meiner klinischen Tätigkeit zu verwirklichen.

Herrn Prof. Dr. med. Utz Settmacher danke ich für die jahrelange klinische und vor allem gefässchirurgische Ausbildung und Unterstützung meiner Vorhaben. Ohne seine beständige Begleitung und seinen kompromisslosen Einsatz wäre der klinische Abschnitt der Arbeit nicht realisierbar gewesen.

Herrn PD Dr. Hans Scholz gilt mein besonderer Dank, da er mir, zusammen mit Herrn Prof. Dr. K. Bürger, seinerzeit den Einstieg in die klinische Gefässchirurgie und gefässchirurgische Forschung ermöglichte. Seiner außergewöhnlichen Kreativität verdanke ich das System der extrakorporalen Bypassflow-Messung, ohne das eine klinische Impedanzmessung nicht durchführbar gewesen wäre. Darüber hinaus hat er die FCPP-Anastomose, welche Bestandteil der experimentellen Arbeit war, erfunden und klinisch eingeführt. Ein großer Teil der intraoperativen Messungen entstand unter seiner Leitung in der Klinik für Gefässchirurgie des Campus Mitte.

Herrn Dr. medic. Ulf Krüger danke ich für die jahrelange besondere Freundschaft, die uns verbindet. Nur durch den regen geistigen Austausch mit ihm war diese Arbeit überhaupt denkbar. Ohne seine intellektuelle und technische Unterstützung wäre diese Arbeit nicht entstanden.

Meinem Bruder Klaus Heise möchte ich für die sorgfältige Durchsicht der Arbeit mit seinem Expertenwissen zur Neuen Rechtschreibung danken.

Ein großer Dank geht auch an meine Familie, die während der ganzen Zeit auf mich verzichtet hat und der ich diese Arbeit aus diesem Grund auch widmen möchte.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

gemäß Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte;
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist,

.....
Datum

.....
Unterschrift